

Technische Universität München
Hals-Nasen-Ohrenklinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. H. A. Bier)

**Hörschwellenschätzung mittels Registrierung von
Distorsionsprodukten otoakustischer Emissionen (DPOAE)
und Auditory Steady-State Responses (ASSR).**

Isabella Fiedler

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. Th. Janssen
2. Univ.-Prof. Dr. H. A. Bier

Die Dissertation wurde am 10.02.2011 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 11.05.2011 angenommen.

1. Einleitung	8
1.1 <i>Intaktes Hörvermögen – die Basis sprachlicher, kognitiver und psychosozialer Reifung</i>	8
1.1.1 Schwerhörigkeit im Säuglings- und Kleinkindalter	
1.1.2 Neugeborenenhörscreening	
1.1.3 Gesetzliche Bestimmungen	
1.2 <i>Grenzen der subjektiven Hörschwellenbestimmung</i>	11
1.2.1 Problematik subjektiver Hörtestverfahren	
1.2.2 Tinnitus	
1.3 <i>Distorsionsprodukte otoakustischer Emissionen (DPOAE)</i>	12
1.3.1 Begriffserläuterung	
1.3.2 Entstehung der DPOAE	
1.3.3 Reizparadigma zur Generierung der DPOAE	
1.3.4 Messprinzipien zur Erfassung der DPOAE	
1.3.5 Wachstumsfunktion der DPOAE	
1.3.6 Hörschwellenschätzung mittels DPOAE-Wachstumsfunktionen	
1.4 <i>Auditory Steady-State Responses (ASSR)</i>	21
1.4.1 Begriffserläuterung	
1.4.2 Entstehung der ASSR	
1.4.3 Reizparadigma zur Evozierung der ASSR	
1.4.4 Messprinzipien zur Erfassung der ASSR	
1.4.5 Hörschwellenschätzung mittels ASSR	
1.5 <i>Ziel der Studie</i>	27

2. Material und Methodik.....	28
2.1 <i>Patientenkollektiv.....</i>	28
2.2 <i>Methodik.....</i>	28
2.2.1 Messsystem	
2.2.2 Erstellung des Tonaudiogramms	
2.2.3 Messung der DPOAE	
2.2.4 Adaptive Messung der ASSR	
2.2.5 Hörschwellenschätzung mittels der Kombination von DPOAE und ASSR	
2.3 <i>Messablauf.....</i>	34
3. Ergebnisse.....	35
3.1 <i>Verteilungsfunktion der Schwellendifferenz und Korrelation von subjektiver und objektiver Hörschwelle.....</i>	35
3.2 <i>Mittlere Abweichung der DPOAE/ASSR-Hörschwelle von der subjektiven Hörschwelle.....</i>	37
3.3 <i>Fallbeispiel zur Korrelation zwischen DPOAE/ASSR-Hörschwelle und subjektiver Hörschwelle.....</i>	38
3.4 <i>Abweichung der DPOAE-Hörschwelle von der subjektiven Hörschwelle.....</i>	40
3.4.1 Fallbeispiel	
3.4.2 Mittlere Abweichung der DPOAE-Hörschwelle von der subjektiven Hörschwelle	

3.5	<i>Abweichung der ASSR-Hörschwelle von der subjektiven Hörschwelle.....</i>	42
3.5.1	Fallbeispiel	
3.5.2	Mittlere Abweichung der ASSR-Hörschwelle von der subjektiven Hörschwelle	
3.6	<i>Einfache DPOAE-Messung und kombinierte DPOAE/ASSR-Messung im Vergleich.....</i>	44
3.7	<i>Objektive Erfassung von Hörvorgängen oberhalb der subjektiven Hörschwelle bei Tinnituspatienten.....</i>	45
4.	Diskussion.....	47
4.1	<i>Vergleich beider Messverfahren.....</i>	47
4.2	<i>Korrelation zwischen DPOAE-Hörschwelle und subjektiver Hörschwelle.....</i>	49
4.3	<i>Korrelation zwischen ASSR-Hörschwelle und subjektiver Hörschwelle.....</i>	51
4.4	<i>Hörschwellenschätzung mittels DPOAE.....</i>	52
4.5	<i>Hörschwellenschätzung mittels ASSR.....</i>	54
4.6	<i>Hörschwellenschätzung mittels kombinierten DPOAE/ASSR-Messverfahren.....</i>	55

4.7	<i>Diskrepanzen der ASSR bei Tinnituspatienten.....</i>	57
4.8	<i>Klinische Relevanz des kombinierten DPOAE/ASSR-Messverfahrens.....</i>	58
5.	Zusammenfassung.....	61

Abkürzungen

Abb. Abbildung

ASSR Auditory Steady-State Response

BERA Brainstem Evoked Response Audiometry

dB Dezibel

DFG-Projekt Deutsche Forschungsgemeinschaft-Projekt

DP Distorsionsprodukt

DPOAE Distorsionsprodukt otoakustischer Emissionen

DSP Digitaler Signalprozessor

est. Estimated (geschätzt)

FFT Fast Fourier Transform

f_{mod} Modulationsfrequenz

f_{tr} Trägerfrequenz

f_1, f_2 Frequenz der Primärtöne

G-BA Gemeinsamer Bundesausschuss

GDVG Gesundheitsdienst- und Verbraucherschutzgesetz

HL Hearing Level

Hz Hertz

I/O-Diagramm Input/Output-Diagramm

kHz Kilohertz

L Schalldruckpegel

L_{dp} Schalldruckpegel der DPOAE

L_{edpt} Schalldruckpegel der geschätzten DPOAE-Hörschwelle

L_s Störpegel

L_1, L_2 Schalldruckpegel der Primärtöne

L,R Left, Right

MASTER Multiple Auditory Steady-State Evoked Response

ms Millisekunde

nV Nanovolt

OAE Otoakustische Emission

Pa Pascal

PID Patient ID

r Korrelationskoeffizient

SNR Signal-to-Noise Ratio

SPL Sound Pressure Level

TEOAE Transitorisch evozierte otoakustische Emission

X₁, X₂ Werte maximaler Basilarmembranauslenkung

1. Einleitung

1.1 Intaktes Hörvermögen – die Basis sprachlicher, kognitiver und psychosozialer Reifung

Erst Hören – dann Sprechen. Dieser scheinbar einfachen These liegen jahrzehntelange Forschungsarbeiten zum Zusammenhang von sprachlicher und auditorischer Entwicklung zugrunde. Sprache zu hören und auch zu verstehen ist keine Selbstverständlichkeit. Der korrekte Spracherwerb setzt die Funktionsfähigkeit wichtiger zentraler Strukturen voraus (Kroger et al., 2007). So scheint beispielsweise eine Art „sprachsensitiver auditorischer Cortex“ maßgebend an der auditorischen Sprachwahrnehmung beteiligt zu sein (Samson et al., 2001). Nicht selten weisen Kleinkinder mit Hörbeeinträchtigung im Vergleich zu Gleichaltrigen Verzögerungen in Sprachverständnis und Sprachproduktion auf (Lieu et al., 2010; Moeller et al., 2007). Ein Grund hierfür ist die unzureichende Sprachperzeption, welche durch die Hörminderung determiniert wird (Desjardin et al., 2009). Verständnisprobleme können sich auf die sprachliche und psychosoziale Entwicklung auswirken (Moeller et al., 2007; Wake et al., 2004). Die These, eine frühe Diagnostik und Versorgung einer angeborenen Hörstörung führe zu einer Verbesserung in Sprache und Kommunikation, ließ sich in vielen wissenschaftlichen Studien belegen (z.B. Nelson et al., 2008; Neumann et al., 2006; Korver et al., 2010). Mit Hilfe von flächendeckenden Neugeborenenhörscreenings wird versucht, der Entstehung von sprachlichen und sozialen Defiziten entgegenzuwirken. Dabei hat sich die objektive Hörprüfung zu einer wichtigen Untersuchungsmethode in der Pädaudiologie etabliert (Neumann et al., 2006).

1.1.1 Schwerhörigkeit im Säuglings- und Kleinkindalter

Etwa 1 von 1200 Neugeborenen in Deutschland ist von einem permanenten Hörschaden betroffen (Gross et al., 2000). Im Jahr 2000 wurde die Zahl von deutschen Kindern und Jugendlichen mit einem Hörverlust von mindestens 40 dB HL (auf dem besser hörenden Ohr) auf 20000 bis 35000 geschätzt. Dabei scheint die Anzahl der Kinder, deren Kommunikationsfähigkeit durch den Hörverlust beeinträchtigt ist, noch viel größer zu sein. In Deutschland werden schwergradige Hörverluste im

Durchschnitt im Alter von 2,5 Jahren, mittel- und geringgradige Hörverluste durchschnittlich erst mit 4,4 beziehungsweise 6,2 Jahren erkannt. Ein profunder Hörverlust wird im Durchschnitt im Alter von 1,9 Jahren diagnostiziert (Finckh-Krämer et al., 2000). Durch die Einführung des Neugeborenenhörscreenings ließ sich eine deutliche Verbesserung in Diagnostik und Therapie von Hörstörungen erreichen. So betrug 2005 das mittlere Diagnosealter für eine Hörstörung bei einem gescreenten Kind 3,1 Monate, bei einem nichtgescreenten Kind waren es 17,8 Monate (Neumann et al., 2006).

1.1.2 Neugeborenenhörscreening

Neugeborene besitzen entwicklungsbedingt noch nicht die Fähigkeit sich in ausreichendem Maße ihrer Umwelt mitzuteilen. Da sie nicht adäquat auf die Darbietung spezifischer Töne reagieren können, muss die Prüfung des Hörvermögens mittels objektiver Messverfahren erfolgen. Die Anwendung sollte dabei praktikabel und – angesichts der motorischen Unruhe des Kindes – von kurzer Dauer sein. Nur so können Hörstörungen frühzeitig und effizient erfasst werden. Das Neugeborenenhörscreening basiert auf der Registrierung von transitorisch evozierten otoakustischen Emissionen (TEOAE) und auf der Registrierung von akustisch evozierten Hirnstammpotentialen (BERA, Brainstem Evoked Response Audiometry). Anhand der Messergebnisse lässt sich eine Aussage zur Innenohrfunktion und zentralen auditiven Reizverarbeitung des Neugeborenen treffen. Das Neugeborenenhörscreening nimmt im Allgemeinen sehr wenig Zeit in Anspruch. Die Untersuchungen sind für das Kind vollkommen stressfrei und können auch im Schlaf durchgeführt werden. Obwohl das Messergebnis keine detaillierten Informationen über das kindliche Gehör liefert, trägt es maßgeblich zur Früherkennung und Therapie von Hörstörungen bei.

1.1.3 Gesetzliche Bestimmungen

Nach langjähriger Forderung hat das Neugeborenenhörscreening im Juni 2008 seine gesetzliche Verankerung in den Richtlinien über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des sechsten Lebensjahres gefunden. Am 19.06.2008 erging der Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) über eine Änderung der Kinderrichtlinien. Dem Beschluss zufolge haben Neugeborene ab dem 01.01.2009 Anspruch auf ein erweitertes Neugeborenencreening und Anspruch auf eine Früherkennungsuntersuchung von Hörstörungen. Das nach den neuen Richtlinien durchzuführende Neugeborenenhörscreening soll primär der Erkennung beidseitiger Hörstörungen ab einem Hörverlust von 35 dB dienen. Solche Hörstörungen sollen bis zum Ende des dritten Lebensmonats diagnostiziert sein und eine entsprechende Therapie bis Ende des sechsten Lebensmonats eingeleitet werden. Eltern, beziehungsweise Personensorgeberechtigte, können über die Teilnahme des Kindes an der Untersuchung entscheiden. Bei Zustimmung soll die Prüfung des kindlichen Gehörs mittels Registrierung von TEOAE und Hirnstammpotentialen (BERA) erfolgen (Hess, 2008; Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Kinder-Richtlinien: Einführung eines Neugeborenen-Hörscreenings; Bundesministerium für Gesundheit). Während die Teilnahme am Neugeborenenhörscreening in Teilen Deutschlands der freien Entscheidung der Eltern obliegt, gelten in einzelnen Bundesländern, so auch in Bayern, die in den Kinderrichtlinien geregelten Vorsorgeuntersuchungen nach Artikel 14 des Gesundheitsdienst- und Verbraucherschutzgesetzes (GDVG) bereits als Pflichtuntersuchungen (Landtag des Freistaates Bayern, 2003; Schutz der Gesundheit von Kindern und Jugendlichen; Gesundheitsdienst- und Verbraucherschutzgesetz). Ein Angleichen dieser Rechtslage auf Bundesebene steht bislang noch aus.

1.2 Grenzen der subjektiven Hörschwellenbestimmung

1.2.1 Problematik subjektiver Hörtestverfahren

Mit der Erfindung des Tonaudiometers Anfang des zwanzigsten Jahrhunderts gelang es erstmals frequenzspezifische Untersuchungen des Gehörs durchzuführen. Noch heute gilt die konventionelle Tonaudiometrie als Goldstandard zur quantitativen und qualitativen Erfassung von Hörstörungen. Ein entscheidender Nachteil der tonaudiometrischen Untersuchung besteht jedoch in der Subjektivität des Verfahrens. Reagiert der Patient nicht adäquat auf die ausgegebenen Schallsignale, lassen sich die Hörschwellen nicht korrekt bestimmen. Zudem können sich Alter und Konzentrationsvermögen negativ auf das Testergebnis auswirken. Die Problematik der Subjektivität wird auch bei aggravierenden oder simulierenden Patienten deutlich, welche bewusst falsche Hörschwellen angeben. Über die Tonschwellenaudiometrie hinaus gibt es eine Vielzahl von Hörtestverfahren, bei welchen der Untersucher auf korrekte Patientenangaben angewiesen ist, wie beispielsweise der Stimmgabeltest nach Rinne oder der Lateralisierungstest nach Weber (Lehnhardt, 2009). Daneben kommen die überschwelligen Tests zum Einsatz, z.B. der Fowler-Test, der Lüscher-Test oder der SISI-Test (Lehnhardt und Mrowinski, 2009). Selbst die Hirnstammaudiometrie (BERA) lässt sich streng genommen nicht als rein objektives Hörprüfungsverfahren bezeichnen. Das Testergebnis hängt hierbei allerdings nicht vom Patienten, sondern von der Beurteilung und der klinischen Erfahrung des Untersuchers ab.

1.2.2 Tinnitus

Tinnituspatienten gehören dem klassischen Patientengut einer jeden HNO-Klinik oder HNO-Praxis an. Etwa 1-2% der westlichen Bevölkerung fühlen sich deutlich durch den Tinnitus gestört (Rosanowski et al., 2001). Neben der subjektiven Beeinträchtigung des Patienten kann Tinnitus zu einem Störfaktor in der Hörschwellenermittlung werden. Da Tinnitus oftmals einem Pfeifen gleicht, lässt er sich nur schwer von den dargebotenen Tönen der konventionellen Tonaudiometrie unterscheiden. Aufgrund der Subjektivität des Verfahrens kann in einem solchen Fall nicht

beurteilt werden, ob es sich bei der ermittelten Hörschwelle um eine durch Tinnitus bedingte Verzerrung oder um die tatsächliche Hörschwelle des Patienten handelt. Ein rein objektives Messverfahren könnte der Problematik der Hörschwellenbestimmung bei Tinnituspatienten Abhilfe verschaffen.

1.3 Distorsionsprodukte otoakustischer Emissionen (DPOAE)

1.3.1 Begriffserläuterung

Otoakustische Emissionen (OAE) sind Schallaussendungen des Innenohrs. Sie können spontan vorhanden sein oder mit akustischen Reizen evoziert werden. Energiequelle dieser Arbeitsgeräusche des Innenohrs bilden die äußeren Haarzellen der Cochlea. Ihnen wird eine mechanische Verstärkerfunktion zugeschrieben, welche die Sensitivität und Trennschärfe des Hörorgans erhöht (Neely und Kim, 1983). 1978 gelang Kemp der messtechnische Nachweis der Motilität der äußeren Haarzellen (Kemp, 1978). OAE eröffnen die Möglichkeit, nichtinvasiv Informationen über Störungen der Schallverarbeitung auf Ebene der äußeren Haarzellen zu gewinnen. Distorsionsprodukte otoakustischer Emissionen (DPOAE) sind Ausdruck des nichtlinearen Verstärkungsprozesses des Innenohrs. Sie lassen sich bei gleichzeitiger Darbietung zweier Töne mit den Frequenzen f_1 und f_2 generieren. Das Verzerrungsprodukt mit der Frequenz $2f_1 - f_2$ liefert dabei die größte Amplitude. Das Phänomen der DPOAE wurde erstmals von dem italienischen Violinisten Guiseppe Tartini (1692–1770) beschrieben, der beim gleichzeitigen Spielen zweier Geigentöne einen zusätzlichen virtuellen Ton vernahm. Mit der Entdeckung der OAE wurde offensichtlich, dass die Entstehung jenes kubischen Differenztons auf den nichtlinearen Verstärkermechanismus der äußeren Haarzellen zurückzuführen ist. DPOAE werden retrograd in Form von Schwingungen über die Mittelohrstrukturen zum äußeren Gehörgang weitergeleitet und können dort über ein hochempfindliches Ohrmikrofon registriert werden.

1.3.2 Entstehung der DPOAE

Die äußeren Haarzellen des Cortiorgans stellen empfindliche mechanische Verstärker dar, die in einem komplexen Zusammenspiel mit den Stützzellen, der Basilarmembran und der Tektorialmembran der Cochlea stehen. Durch ihre Kontraktion wird die Tektorialmembran und mit ihr die inneren Haarzellen, die die eigentlichen Hörrezeptoren darstellen, in Schwingung versetzt. Werden dem Ohr zwei benachbarte Primärtöne der Frequenz f_1 und f_2 in einem bestimmten Frequenzverhältnis ($f_2/f_1=1,2$) dargeboten, erzeugen diese unabhängig voneinander eng benachbarte Wanderwellen auf der Basilarmembran. Gemäß dem Ortsprinzip der Wanderwelle (Abb. 1) bildet sich das Wellenmaximum beider Töne an dem für die jeweilige Frequenz spezifischen Bereich der Membran aus. Lediglich die äußeren Haarzellen im Überlappungsbereich der Ausbauchungen werden mit beiden Primärtönen angesteuert.

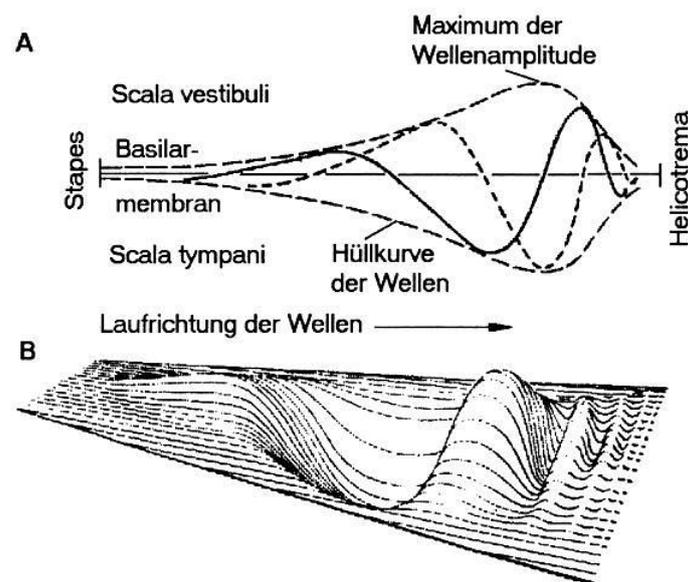


Abb. 1 A,B: Schematische Darstellung einer cochleären Wanderwelle.

A: Wellenbilder zu verschiedenen Zeitpunkten und zugehörige Hüllkurve der Wellen.

B: Räumliche Darstellung einer Wanderwelle mit Ausbildung eines Wellenmaximums.

(Guski, 1996; S. 92).

Infolge des aktiven nichtlinearen Übertragungsverhaltens der Haarzellen wird eine zusätzliche Schwingung mit der Frequenz $2f_1-f_2$ hervorgerufen, die sich retrograd über die Innenohrflüssigkeit der Cochlea, die Gehörknöchelchenkette und das Trommelfell zum äußeren Gehörgang fortpflanzt. Spezifische Mikrofone registrieren das emittierte Signal (Abb. 2). Eine Dysfunktion der Kontraktionsfähigkeit der äußeren Haarzellen spiegelt sich in der Größe des DPOAE-Emissionspegels wider. Aussagen über die Funktionsfähigkeit der inneren Haarzellen können mit Hilfe der DPOAE nicht getroffen werden (Janssen, 2009).

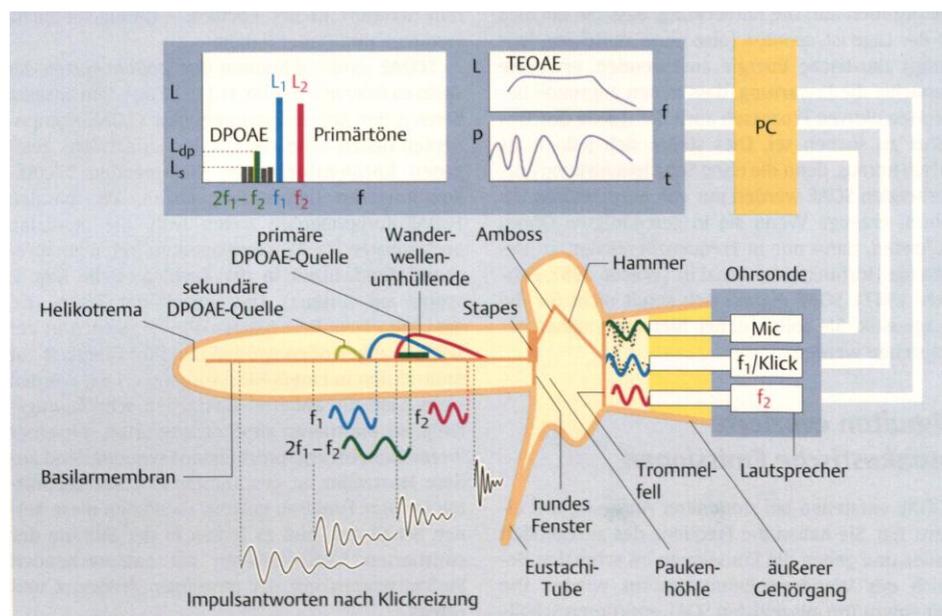


Abb. 2: Schema zur Entstehung und Messung der DPOAE.

Zur Erzeugung der DPOAE werden die beiden Primärtonpegel L_1 und L_2 von computergesteuerten Lautsprechern ausgegeben. Die Primärtöne mit den Frequenzen f_1 und f_2 bilden zwei Wanderwellen (blau und rot) aus, die sich in einem bestimmten Bereich auf der Basilarmembran überlappen. Der Überlappungsbereich beider Wanderwellen stellt die primäre Quelle der DPOAE dar (dunkelgrüner horizontaler Balken). Durch die Kontraktion der äußeren Haarzellen entsteht ein zusätzlicher Ton mit der Frequenz $2f_1-f_2$ – das Distorsionsprodukt otoakustischer Emissionen – welches im äußeren Gehörgang messbar ist. Das mit dem Mikrophon registrierte Schallsignal wird im Computer verarbeitet. Es lässt sich bildlich als Spektrallinien (Primärtonpegel L_1 und L_2 , Störpegel L_s , DPOAE-Pegel L_{dp}) darstellen.

(Janssen, 2009; S. 116).

1.3.3 Reizparadigma zur Generierung der DPOAE

Zur Generierung der DPOAE wird ein spezieller Reiz verwendet, der aus zwei Primärtönen mit den Frequenzen f_1 und f_2 und den zugehörigen Primärtonpegeln L_1 und L_2 besteht. Beide Primärtöne bilden je eine Wanderwelle aus, die sich in einem kleinen Frequenzbereich der Cochlea überlappen. Die Größe des Überlappungsbereichs beider Wanderwellen ist dabei vom Frequenzverhältnis f_2/f_1 und vom Verhältnis der Schalldruckpegel L_1/L_2 der Primärtöne abhängig. Untersuchungen zu Frequenz und Primärtonpegel zeigten optimale Emissionen bei einem Frequenzverhältnis von $f_2/f_1=1,2$ und einem Primärtonpegelverhältnis von $L_1=0,4L_2+39$ dB SPL (Janssen et al., 1995a,b; Kummer et al., 2000). Das optimierte Pegelverhältnis lässt sich anhand der sogenannten „Pegelschere“ bildlich veranschaulichen (Abb. 3). Die kontinuierliche Abnahme des Primärtonpegels L_2 führt zu einer stetigen Zunahme der Primärtonpegeldifferenz L_1-L_2 , symbolisch durch die beiden auseinanderklaffenden Scherenflügel dargestellt.

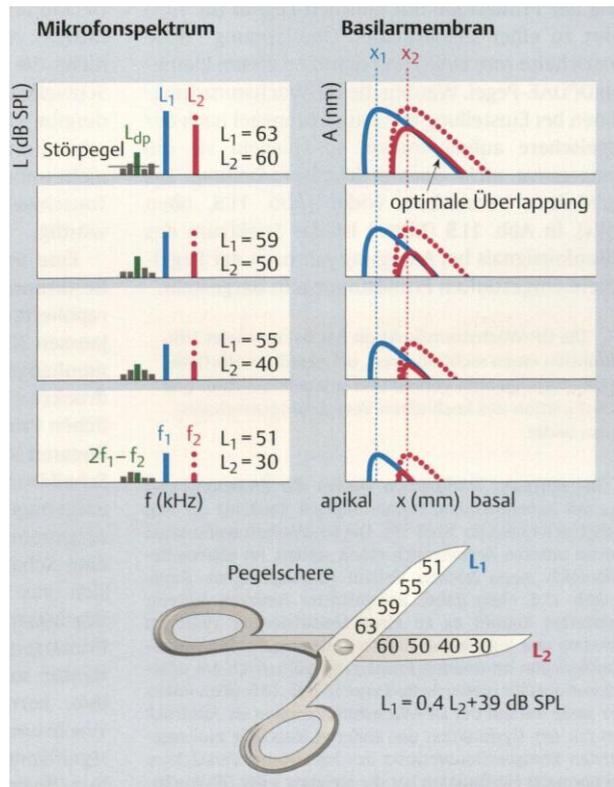


Abb. 3: DPOAE: Mikrofonnspektrum und Basilarmembranauslenkung (schematisch).

In der rechten Abbildung (Basilarmembran) stellen X_1 (blau) und X_2 (rot) die Werte maximaler Auslenkung durch die Primärtöne mit den Frequenzen f_1 und f_2 dar. Um maximale Emissionspegel L_{dp} zu erreichen, müssen die Primärtonpegel L_1 und L_2 gemäß der Pegelschere (unten) eingestellt werden. Gleiche Primärtonpegel ($L_1=L_2$) würden aufgrund geringfügigerer Überlappungen im Bereich der Basilarmembran (rote Linien, gestrichelt) zu kleineren Emissionspegeln führen. Im linken Bildanteil (Mikrofonnspektrum) ist die Spektralfunktion des Schallpegels bei verschiedenen Primärtonpegeln dargestellt. Das Mikrofonnspektrum enthält die Spektrallinien der beiden Primärtöne, der DPOAE sowie des Störpegels.

(Janssen, 2009; S. 123; modifiziert).

1.3.4 Messprinzipien zur Erfassung der DPOAE

DPOAE besitzen nur sehr niedrige Emissionspegel. Bei deutlich überschwelligen Reizpegeln können die Emissionspegel eine Variationsbreite von bis zu 20 dB SPL einnehmen. Darüber hinaus enthält das registrierte Signal neben der eigentlichen Emission weitere Störgeräusche, die von der Umgebung, Atmung, Bewegung des Kopfes oder der Blutpulsation herrühren können. Zur Messung der DPOAE ist eine spezielle Messsonde erforderlich. Sie ist mit zwei integrierten Miniaturlautsprechern und einem Miniaturmikrofon ausgestattet. Die Messsonde erfüllt zwei wichtige Funktionen. Zum einen gibt sie die zur Generierung der DPOAE notwendigen Primärtöne über die beiden Miniaturlautsprecher aus. Zum anderen empfängt ihr Mikrofon die vom Innenohr generierten Distorsionsprodukte. Die Sonde ist zusätzlich mit einem Schaumstoffstöpsel versehen (Abb. 4). Bei korrekter Platzierung wird der äußere Gehörgang komplett durch den Schaumstoff abgedichtet. Der exakte Sondensitz ist eine wesentliche Voraussetzung für die DPOAE-Messung. Er muss vor jeder Messreihe überprüft werden.



Abb. 4: Messsonde mit Ohrstöpsel zur Registrierung der DPOAE.

1.3.5 Wachstumsfunktion der DPOAE

DPOAE lassen sich graphisch als Wachstumsfunktionen in einem Input/Output-Diagramm (I/O-Diagramm) darstellen (Abb. 5). Dabei werden die Emissionspegel L_{dp} nicht gegen den Primärtonpegel L_1 , sondern gegen den Primärtonpegel L_2 aufgetragen. Grund hierfür sind umfangreiche Untersuchungen zur Suppression von DPOAE, in welchen die Primärtonfrequenz f_2 als Hauptquelle der DPOAE bestätigt werden konnte (Kummer et al., 1995). Um optimale Emissionspegel zu erzielen, müssen die Primärtonpegel gemäß der Pegelschere (Janssen et al., 1995a,b; Kummer et al., 2000) eingestellt werden. Die Funktion „wächst“ dabei mit ansteigendem Primärtonpegel L_2 stetig an, was zur Bezeichnung „Wachstumsfunktion“ führte.

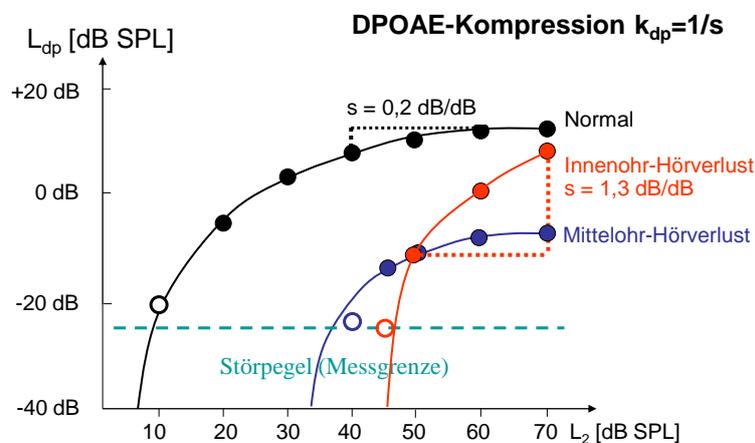


Abb. 5: Schematische Darstellung unterschiedlicher DPOAE-Wachstumskurven.

Im Input/Output-Diagramm (I/O-Diagramm) ist die Wachstumskurve einer normal hörenden Person schematisch dargestellt (schwarz). Die darunter aufgeführten Kurven zeigen Veränderungen der Wachstumsfunktion bei Innenohrschwerhörigkeit (rot) und Mittelohrhörverlust (blau) an. Die ausgefüllten Kreise stehen dabei für die gültigen Messpunkte.

(aus OAE-Kurs Janssen, 2008; Folie 14).

Die DPOAE-Wachstumsfunktion spiegelt sowohl Funktion als auch Dysfunktion des Verstärkermechanismus der äußeren Haarzellen wider. Bei normaler Innenohrfunktion zeigt sie einen nichtlinearen Kurvenanstieg. Der Emissionspegel L_{dp} wächst dabei mit zunehmendem Primärtonpegel L_2 stetig an. Ab einem Schalldruckpegel L_2 von etwa 50 dB SPL tritt bei normaler Hörfunktion eine Wachstumssättigung ein. Emissionspegel und Steigung der Wachstumsfunktion sind wichtige Kenngrößen zur Prüfung cochleärer Verstärkungsmechanismen (Janssen et al., 1998; Kummer et al., 1998). Störungen im Bereich der kompressiven Schallverarbeitung der äußeren Haarzellen machen sich in einer Linearisierung zwischen Emission und Reiz bemerkbar. Die Haarzelle ist nicht weiter fähig, die hohe Sensitivität und Trennschärfe des Gehörs aufrecht zu erhalten. Bei Schallleitungsschwerhörigkeit hingegen ist lediglich mit niedrigeren Emissionspegeln bei sonst normalem halb-logarithmischen Kurvenverlauf zu rechnen.

1.3.6 Hörschwellenschätzung mittels DPOAE-Wachstumsfunktionen

DPOAE ermöglichen neben der Funktionsprüfung der äußeren Haarzellen eine zuverlässige objektive Hörschwellenschätzung bis zu Hörverlusten von 50 dB HL (Boege und Janssen, 2002). Bei Patienten mit normalem Hörvermögen können DPOAE in einem Frequenzbereich zwischen 500 Hz und 8 kHz gemessen werden. Beginnend mit einem Primärtonpegel von 70 dB SPL wird unter abnehmenden Pegelschritten von 5 dB SPL oder 10 dB SPL die Nachweisschwelle der DPOAE erfasst. Wegen der Störsignale sind die DPOAE bei schwelennahen Reizpegeln oft nicht zuverlässig messbar, so dass die Hörschwelle geschätzt werden muss. Aufgrund des logarithmischen Zusammenhangs zwischen dem Emissionspegel L_{dp} und dem Primärtonpegel L_2 ist eine Extrapolation der DPOAE-Wachstumskurve mittels linearer Regression möglich (Abb. 6a,b). Der Schnittpunkt der Regressionsgerade mit der Primärtonpegelachse L_2 liefert den geschätzten Hörschwellenwert mit dem Pegel L_{edpt} . Der geschätzte Hörschwellenwert lässt sich in ein konventionelles Tonaudiogramm übertragen. Hierfür ist eine Umwandlung der Einheit SPL in die gängige Wertigkeit HL nötig. Die extrapolierte Hörschwelle korreliert dabei signifikant mit dem subjektiven Hörverlust des Patienten (Boege und Janssen, 2002).

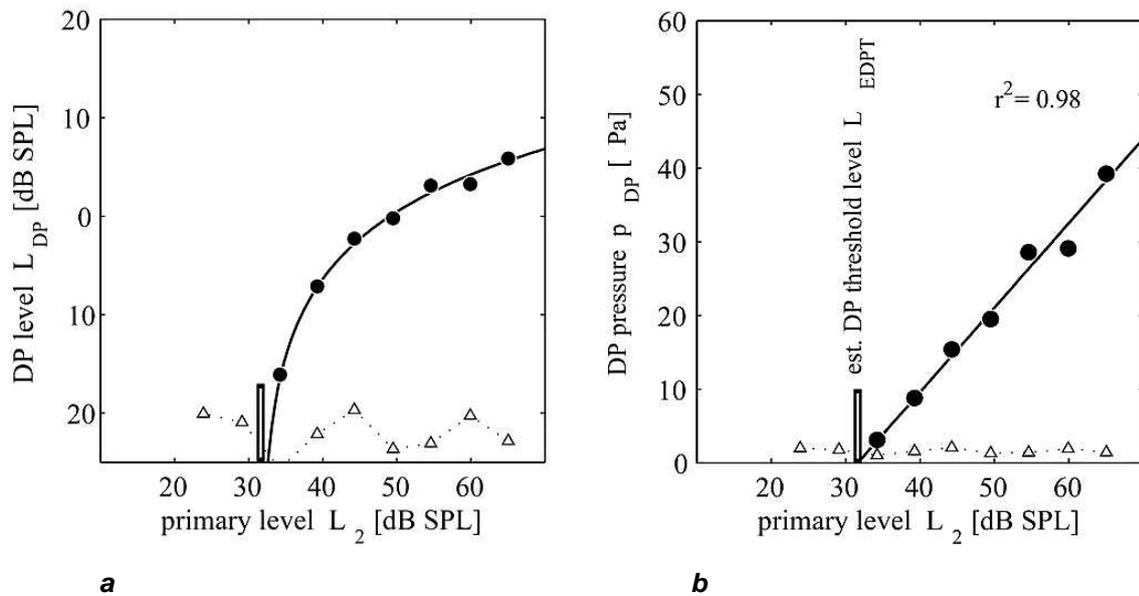


Abb. 6 a,b: Beispiel einer DPOAE-Schwellschätzung mithilfe Extrapolation der DPOAE-I/O-Funktion.

a: Auftragung der DPOAE-Schallpegel L_{dp} gegen die zugehörigen Primärtonpegel L_2 .

b: Darstellung des Zusammenhangs zwischen Schalldruck p_{dp} und Primärtonpegel L_2 . Der DPOAE-Schwellenwert mit dem Pegel L_{edpt} (estimated distortion product threshold level L , heller vertikaler Balken) lässt sich anhand des Schnittpunkts der Regressionsgeraden (schwarze Gerade) mit der Achse des Primärtonpegels L_2 (primary level L_2) ermitteln.

(Boege und Janssen, 2002; S. 1812).

1.4 Auditory Steady-State Responses (ASSR)

1.4.1 Begriffserläuterung

Auditory Steady-State Responses (ASSR) gehören der Gruppe der akustisch evozierten Hirnstammpotentiale an. Wie alle Hirnstammpotentiale lassen sich die ASSR von der Schädeloberfläche ableiten. ASSR sind stationäre Potentiale, deren einzelne Frequenzkomponenten über eine unbegrenzte Zeitdauer in Amplitude und Phase konstant bleiben (Regan, 1982). Da sich die Potentiale während des gesamten Intervalls der Reizdarbietung ableiten lassen, ist eine allzeitige Beobachtung von Potentialschwankungen möglich. Galambos und Mitarbeiter (1981) lieferten den Anstoß zu intensiver Forschung auf dem Gebiet der akustischen Potentialgenerierung, nachdem sie prominente Reizantworten bei Stimulusraten nahe 40 Hz nachweisen konnten. Heute werden ASSR mit einem kontinuierlich dargebotenen Sinuston evoziert, welcher in seiner Amplitude mittels einer Modulationsfrequenz sinusförmig verändert wird. Die schmalbandige Reizung führt zur Potentialentstehung auf verschiedenen Ebenen der zentralen Hörbahn und des auditorischen Cortex. Zusammen mit dem Umgebungsrauschen wird die Reizantwort als Summenpotential in ein Frequenzspektrum eingetragen. ASSR liefern wichtige Informationen über cochleäre und retrocochleäre Verarbeitungsprozesse. Aufgrund ihrer Frequenzspezifität kann eine objektive Hörschwellschätzung erfolgen.

1.4.2 Entstehung der ASSR

Der zur Generierung der ASSR verwendete Reiz besteht aus zwei Komponenten, der Trägerfrequenz (Frequenz des Sinustons) und der Modulationsfrequenz. Durch das nichtlineare Übertragungsverhalten der Haarzellen entstehen neuronale Antworten im Bereich der Trägerfrequenz als auch der Modulationsfrequenz. Der Reiz wird über die afferenten Hörnervenfasern zu den zentralen Strukturen der Hörbahn weitergeleitet. An der weiteren Reizverarbeitung sind mehrere neuronale Strukturen beteiligt. So werden beispielsweise Neuronengruppen des Colliculus inferior für ihr spezifisches Antwortverhalten bezüglich der Träger- und Modulationsfrequenz verantwortlich gemacht (Poon und Chiu, 2000). In vielen Studien konnten maximale

Reizantworten bei Modulationsfrequenzen von 40 Hz und 80 Hz nachgewiesen werden (z.B. Galambos et al., 1981; Lins et al., 1995a; Stapells et al., 1984). Während die Quellen der 40 Hz-ASSR sowohl im Hirnstamm als auch im auditorischen Cortex liegen, lassen sich Potentiale höherer Modulationsraten bevorzugt vom Hirnstamm ableiten (Herdman et al., 2002). Die 80 Hz-Potentiale werden in der Literatur entsprechend als „Brainstem Auditory Steady-State Responses“ bezeichnet. Abb. 7 zeigt eine schematische Darstellung der neurologischen Quellen der 40 Hz- und 80 Hz-ASSR mit zugehörigem registrierten Signal in zeitlicher Aufschlüsselung.

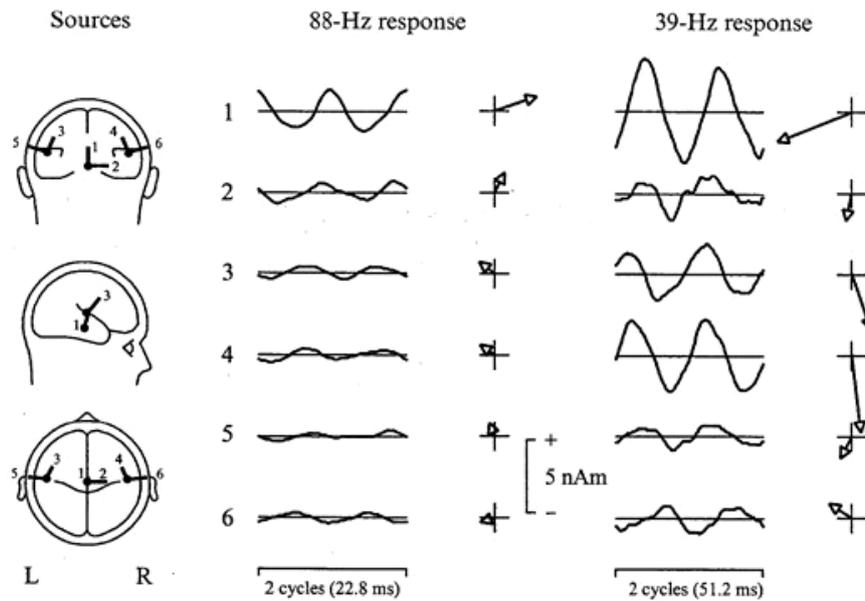


Abb. 7: Zentrale Quellen der ASSR.

Die Graphik zeigt die Quellenanalyse der ASSR-Registrierung bei Stimulation der linken Ohrseite mit 88 Hz und 39 Hz. Die linke Seite der Abbildung demonstriert die Lokalisation und die Orientierung der Quellen 1-6 in Form von Vektoren. Die Vektoren sind dabei in drei orthogonalen Ebenen ausgerichtet. Rechts neben den Quellenaktivitäten sind die entsprechenden Reizantworten (88-Hz response, 39-Hz response) in zeitlicher Aufschlüsselung (22,8 ms, 51,2 ms) sowie als Polar-Plot dargestellt. Die Länge des Vektors entspricht dabei in etwa dem peak-to-peak-Abstand der Antwortamplitude. Die Hauptgeneratoren der 39 Hz-Potentiale werden von den Quellen 3 und 4 sowie vom Hirnstamm gebildet. Der Hirnstamm stellt die Hauptquelle für die 88 Hz-Potentiale dar (1 und 2). Vereinzelt findet sich Aktivität in radialen kortikalen Regionen (5 und 6).

(modifiziert nach Picton et al., 2003a; S. 201).

1.4.3 Reizparadigma zur Evozierung der ASSR

Der zur Evozierung der ASSR angewandte Stimulus enthält spektrale Energie sowohl im Bereich der Trägerfrequenz f_{tr} als auch bei zwei, in ihrem Abstand dem Betrag der Modulationsfrequenz f_{mod} entsprechenden Frequenzen. Durch geeignete Wahl von Trägerfrequenz und Modulationsfrequenz lässt sich eine frequenzspezifische Aktivierung der Basilarmembran erzielen. Wählt man beispielsweise einen Träger von 2000 Hz und eine Modulationsfrequenz von 40 Hz, so wird die Cochlea in einem Intervall zwischen 1960 Hz und 2040 Hz angeregt. Die Modulationsfrequenz gibt dabei an, wie oft der Sinuston pro Sekunde in seiner Amplitude verändert wird. Die Wahl der zu untersuchenden Frequenzen wird unter anderem in Abhängigkeit vom Vigilanzgrad des Patienten getroffen. Die Applikation des spezifischen Reizes erfolgt monaural oder binaural über Kopfhörer oder Ohrsonden, wobei jedem Ohr bis zu vier Frequenzen gleichzeitig dargeboten werden können. Bei binauraler Reizung ist so eine simultane Messung mit bis zu acht verschiedenen Frequenzen möglich. Bei dem auch als MASTER (John und Picton, 2000a) bezeichneten System muss stets auf einen ausreichenden Abstand der Trägerfrequenzen geachtet werden, da Reizüberlagerungen auf der Basilarmembran eine Suppression der ASSR zur Folge haben können.

1.4.4 Messprinzipien zur Erfassung der ASSR

Die Erfassung der ASSR erfolgt mit Hilfe von Klebeelektroden, die an Kopf und Nacken der Testperson angebracht werden. Der akustische Reiz wird von den zentralen Strukturen in ein elektrisches Signal verwandelt, welches infolge von der Schädeloberfläche abgegriffen wird. Die Ableitung der ASSR kann über einen oder mehrere Kanäle (single- oder multichannel recording) erfolgen. Im Anschluss an die Fourier-Transformation wird das Potential in Form eines Amplitudenspektrums oder Zeigerdiagramms graphisch zur Darstellung gebracht (Abb. 8a,b). Bei der Beurteilung des Amplitudenspektrums ist der Signal-Störabstand (Signal-to-Noise Ratio, SNR) von Bedeutung. Die SNR ist ein Maß für die technische Qualität der Reizantwort. Da die eigentliche Reizantwort eine Amplitude von nur wenigen Mikrovolt besitzt, muss zur Optimierung des Signal-Störabstands eine reizsynchrone Mittelung

des Signals im Zeitbereich durchgeführt werden. Eine ASSR gilt als nachgewiesen, wenn sich ihre Amplitude nach Maßgabe statistischer Tests signifikant vom umliegenden Umgebungsrauschen abgrenzen lässt.

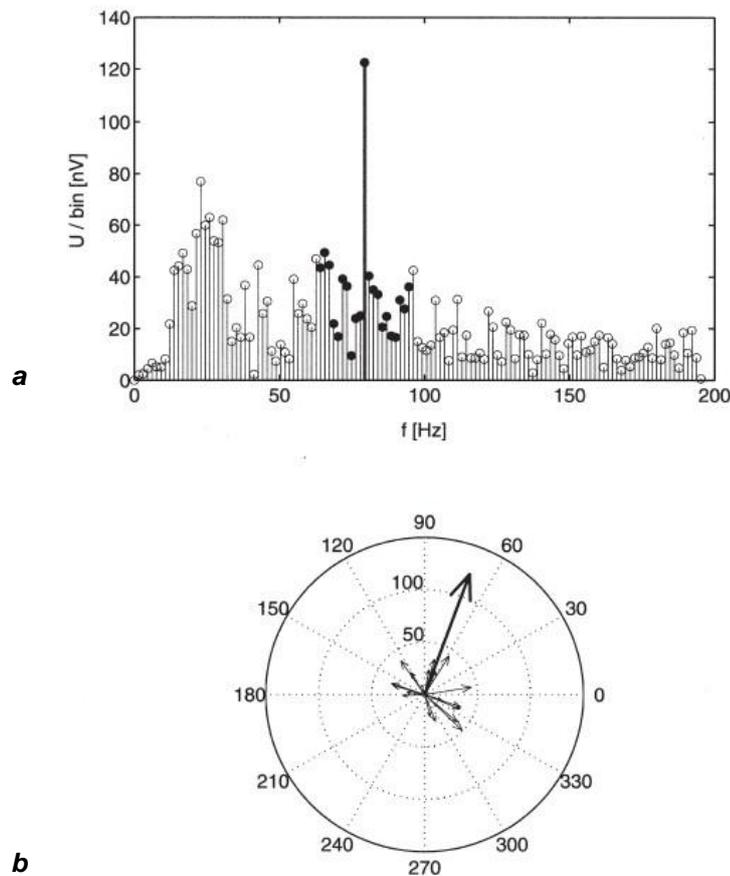


Abb. 8 a,b: Unterschiedliche Formen graphischer Darstellung der ASSR.

a: Amplitudenspektrum: Darstellung der ASSR-Antwortamplitude (große schwarze Vertikale) im Amplitudenspektrum mit umgebenden Restrauschen (graue Vertikalen). Aus den Vertikalen mit voller Markierung wird die mittlere Rauschamplitude errechnet.

b: Vektorendiagramm: Darstellung der Reizantwort als Vektor in einem Koordinatensystem. Die Länge des Vektors korreliert dabei mit der Größe der Antwortamplitude, die Phase ist durch das Winkelmaß repräsentiert.

(Pethe et.al., 2002; S. 1048).

1.4.5 Hörschwellenschätzung mittels ASSR

Bislang konnten sich mehrere Verfahren zur Hörschwellenschätzung mittels ASSR etablieren. Im Folgenden sollen zwei wesentliche Methoden der Schwellenschätzung genauer erläutert werden. Die erste Methode wird als „threshold bracketing“ bezeichnet (Picton et al., 2003a). Hierbei werden die einzelnen Antwortpotentiale frequenzspezifisch bei unterschiedlichen Reizintensitäten registriert. Die Messreihe beginnt mit einer Stimulusintensität, die hoch genug ist, ein sicheres Potential auszulösen. In Folge nimmt die Intensität schrittweise ab, bis keine Antwort mehr registriert werden kann. Als Hörschwelle gilt das letzte statistisch signifikante Potential, also das Signal, welches bei der Mittelung im Zeitbereich eine ausreichend hohe SNR aufweist. Die zweite Methode beruht auf dem Prinzip der Extrapolation mittels linearer Regressionsanalyse (Picton et al., 2003a). Ausgangspunkt der Extrapolation sind Reizantworten bei Stimulusintensitäten, die ein Mehrfaches über den Intensitäten der eigentlichen Hörschwelle liegen. Die Hörschwelle wird von der Amplitude dieser Potentiale extrapoliert. Die Extrapolation kann auf normativen Daten einer Messreihe oder auf Daten, die den Zusammenhang zwischen Messreihe und zugehörigen Intensitäten beschreiben, basieren. Aufgrund der nichtlinearen Beziehung zwischen Antwortamplitude und Reizintensität erweist sich die Methode der Extrapolation oftmals als schwierig (Picton et al., 2003a).

1.5 Ziel der Studie

DPOAE und ASSR stellen zwei voneinander vollkommen unabhängige Messgrößen dar, mit deren Hilfe eine rein objektive Schätzung der Hörschwelle ermöglicht wird. DPOAE liefern als Distorsionsprodukte otoakustischer Emissionen Informationen über die Funktionstüchtigkeit der äußeren Haarzellen und als solche direkte Informationen über die Funktionstüchtigkeit des Innenohrs. Die gesetzliche Verankerung der OAE in Form des bundesweiten Neugeborenenhörscreenings unterstreicht ihre Bedeutung als sensitive Messgröße für cochleäres Hörvermögen. ASSR gehören der Gruppe von Hirnstammpotentialen an, deren Ursprung sowohl im Hirnstamm als auch im auditorischen Cortex liegt. Sie spiegeln die komplexen Verarbeitungsprozesse akustischer Signale auf cochleärer und zentraler Ebene wider. ASSR sind vor allem bei Hörverlusten größer 50 dB HL von großem Nutzen, da sich in diesem Dynamikbereich keine DPOAE mehr registrieren lassen. Darüber hinaus liefern sie wichtige Informationen zu Hörstörungen im Tieftonbereich, wo eine Hörschwellenschätzung mittels DPOAE aus technischen Gründen nicht möglich ist. In der vorliegenden Arbeit soll mit Hilfe der Kombination beider Messverfahren die Möglichkeit einer rein objektiven Bestimmung der Hörschwelle im gesamten cochleären Frequenz- und Dynamikbereich geprüft werden. Bislang wurden nur wenige Arbeiten veröffentlicht, in denen ähnliche Ansätze verwendet wurden (Oswald et al., 2006; Purcell et al., 2003; Hatzopoulos et al., 2009). Die gemeinsame Messung von DPOAE und ASSR macht eine Erfassung akustischer Signalprozessierung auf zwei unterschiedlichen Abschnitten der Hörbahn möglich: auf cochleärer Ebene (DPOAE und ASSR) sowie zentraler Ebene (ASSR). Die Notwendigkeit der Kombination der Messtechniken ergibt sich nicht zuletzt aus der Berücksichtigung verfahrensspezifischer Stärken und Schwächen. Gemäß dem Motto „DPOAE wo möglich, ASSR wo nötig“ gilt es als Ziel der Studie zu überprüfen, ob eine signifikante objektive Hörschwellennäherung mit Hilfe der Kombination von DPOAE- und ASSR-Registrierung möglich ist.

2. Material und Methodik

2.1 Patientenkollektiv

An der Studie nahmen 30 Patienten im Alter zwischen 22 Jahren und 68 Jahren teil. Die Geschlechter waren zu 11 weiblich und zu 19 männlich verteilt. Die Auswahl der Patienten wurde anhand eines konventionellen Tonaudiogramms getroffen, dessen Aufnahme mit Hilfe eines kommerziellen Tonaudiometers erfolgte. Als Auswahlkriterium galt ein zumindest monauraler Hörverlust ≥ 15 dB HL bei mindestens zwei Testfrequenzen zwischen 2 kHz und 8 kHz. Der maximale Hörverlust betrug 75 dB. Zum Ausschluss einer reinen Schalleitungsschwerhörigkeit wurde bei jedem Patienten zusätzlich zur Luftleitung eine Prüfung der Knochenleitung durchgeführt.

2.2 Methodik

2.2.1 Messsystem

DPOAE und ASSR wurden mit einem Messgerät („Otobox“) registriert. Es handelt sich dabei um eine Messplattform zur simultanen, binauralen und multifrequenten Auslösung und Registrierung von DPOAE und ASSR, welche an der experimentellen Audiologie der HNO-Klinik München im Rahmen eines DFG-Projekts in Kooperation mit dem Lehrstuhl für Realzeit-Computersysteme der Technischen Universität München entwickelt wurde. Zur Messablaufsteuerung, Datenerfassung, Datenanalyse und Ergebnisdarstellung wurde eine einheitliche Softwarearchitektur entwickelt, die eine universelle Kommunikation zwischen Messplattform und Steuerungssystem (Handheld- bzw. Standard-PC) erlaubt. Über Bluetooth besteht eine bidirektionale Verbindung zwischen PC und Messplattform. Die Intelligenz des Gesamtsystems kann je nach Zeitanforderung auf die beiden Komponenten verteilt werden. So erfolgt die Vorverarbeitung der Messdaten (z.B. Mittelung, adaptive Signaldetektion) im DSP (Blackfin BF535) auf der Messplattform, die weitere Datenverarbeitung im PC. Die Anfertigung der Steuersoftware erfolgte unter Linux mit C/C++ unter Zuhilfenahme der graphischen Bibliothek Qt. Im Fokus dieser apparativen Entwicklung steht die Fusion verschiedener Methoden audiometrischer

Verfahren, wie sie auch in der vorliegenden Arbeit zur objektiven Hörschwellenschätzung verwendet wurden.

2.2.2 Erstellung des Tonaudiogramms

Vor der Messung der DPOAE und ASSR wurde von jedem Patienten mit Hilfe der „Otobox“ ein Hörschwellenaudiogramm in der Einheit dB SPL erstellt. Die Registrierung der Ruhehörschwelle sollte zum einen dem Angleichen der Messeinheiten SPL und HL, zum anderen der Überprüfung und Kalibrierung der „Otobox“ selbst dienen. Während der Aufnahme des Tonaudiogramms ruhte der Patient auf einer Liege in einer schallisolierten Kabine. Neben zwei Ohrsonden, welche durch den Messleiter appliziert wurden, erhielt die Testperson einen Audiometertaster, mit dessen Hilfe die Lautstärkepegel der eingespielten Töne reguliert werden konnten. Der Taster stand dabei mit dem steuernden Laptop außerhalb der Messkammer in Verbindung. Vor Beginn der Schwellenregistrierung wurde die „In-The-Ear“-Kalibrierung der Ohrsonden durchgeführt (Whitehead et al., 1995). Sie dient der Anpassung des Schalldruckpegels am Trommelfell des Patienten. Im Anschluss an die Kalibrierung wurden die Hörschwellen mithilfe eines automatisierten Messprogramms bestimmt. Hierzu wurde der Patient aufgefordert, den Signalknopf des Tasters so lange gedrückt zu halten, bis kein Ton mehr vernommen werden konnte und ihn erst dann erneut zu betätigen, wenn der Ton wieder hörbar war. Dieser Vorgang wurde maximal fünfmal wiederholt, bis ein endgültiger Schwellenwert detektiert werden konnte. Über ein solch pendelndes Angleichen ließen sich die Ruhehörschwellen bei den Frequenzen 250 Hz, 500 Hz, 750 Hz, 1 kHz, 1,5 kHz, 2 kHz, 3 kHz, 4 kHz, 6 kHz und 8 kHz ermitteln.

2.2.3 Messung der DPOAE

Im Anschluss an die Erstellung des Tonaudiogramms erfolgte die Registrierung der DPOAE. Da otoakustische Emissionen sehr kleine Schallpegel zwischen etwa 20 dB SPL und -30 dB SPL haben, blieb der Messcomputer zur Vermeidung von Störgeräuschen außerhalb der schallisolierten Kammer stationiert. Die Daten wurden per Bluetooth übertragen. Während des gesamten Messvorgangs sollte der Patient nach Möglichkeit ruhig auf einer Liege verweilen, da bereits kleinste Körperbewegungen zu einer Zunahme des Störrauschens und folglich zur erschwerten Detektion der Emissionen führen können. Die Ohrsonden, die im äußeren Teil des Gehörgangs platziert wurden, standen über Kabel mit der „Otobox“ in Verbindung. Um einen annähernd stabilen Sondensitz gewährleisten zu können, wurden die Ohrsonden mit Hilfe eines Klettstirnbands am Kopf der Testperson fixiert. Die langen Kabelverläufe wurden über eine Aufhängevorrichtung an der Decke der Messkammer befestigt. Ohne direkten Zug auf die Kabel auszuüben, wurden die Sonden somit annähernd „in Schwebelage“ gehalten. Durch diese spezielle Messvorrichtung ließen sich potentielle Störgeräusche in Form von Kabelreiben auf der Körperoberfläche des Patienten vermeiden. Im Anschluss an eine erneute Kalibrierung der Sonden wurde mit der Registrierung der DPOAE begonnen. Entsprechend dem Tonaudiogramm wurden DPOAE bei 250 Hz, 500 Hz, 750 Hz, 1 kHz, 1,5 kHz, 2 kHz, 3 kHz, 4 kHz, 6 kHz und 8 kHz gemessen. Für die Wahl der Primärtonpegel galt das entsprechende Pegelverhältnis $L_1=0,4L_2+39$ dB SPL. Beginnend mit einem Primärtonpegel $L_2=70$ dB SPL wurde in absteigender Schrittweite von 10 dB SPL die DPOAE-Schwelle genähert. Ließen sich bei einem definierten Schalldruckpegel keine Emissionen mehr registrieren, erhöhte sich der Schalldruckpegel L_2 automatisch wieder um 5 dB SPL. Bei erneutem Ausbleiben der Emission stoppte der Messvorgang, bei Detektion eines Signals wurde der Vorgang mit einer Pegelschrittweite von 5 dB SPL bis zum letzten detektierbaren Punkt weiter fortgesetzt. Da sich optimale Emissionspegel nicht immer exakt bei der Frequenz f_2 registrieren lassen, wurden zusätzlich DPOAE bei den benachbarten Frequenzen f_2+50 Hz und f_2-50 Hz gemessen.

2.2.4 Adaptive Messung der ASSR

Zur Registrierung der ASSR sollte der Patient weiterhin auf der Liege ruhen. Für die Registrierung der ASSR wurden Sondensitz und Messanordnung beibehalten. Die Auswahl der adaptiv zu messenden ASSR-Frequenzen wurde vom Messleiter getroffen. Von gesonderter Interesse waren dabei die Frequenzen, bei welchen sich die DPOAE nicht oder erfahrungsgemäß nur unzureichend messen lassen. Im Folgenden wurden fünf Elektroden an spezifischen Stellen an Schädel und Nacken der Testperson angebracht. Zwei Elektroden wurden auf dem Vertex des Patienten platziert, je eine weitere auf dem Mastoid hinter der linken und rechten Ohrmuschel. Die fünfte Elektrode diente der Referenz und konnte an einer beliebigen Stelle der Stirn angebracht werden (Abb. 9). Zur Optimierung der Elektrodenhaftung wurden die Klebestellen zuvor mit einer alkoholhaltigen Lösung (Kodan®-Spray oder Sterilium®-Lösung) gesäubert. Zudem sorgte eine spezielle Elektrodenpaste für einen verbesserten Kontakt zwischen Elektrode und Kopfhaut, was der Verminderung des Elektrodenwiderstands diente. Ein speziell konstruiertes Stirnband sollte zusätzlich einen sicheren Elektrodensitz gewährleisten. Die spezifische Anordnung der Elektroden machte eine zweikanalige Ableitung der Potentiale, sprich eine simultane Registrierung der ASSR von der ipsilateralen sowie der kontralateralen Stimulationsseite möglich.

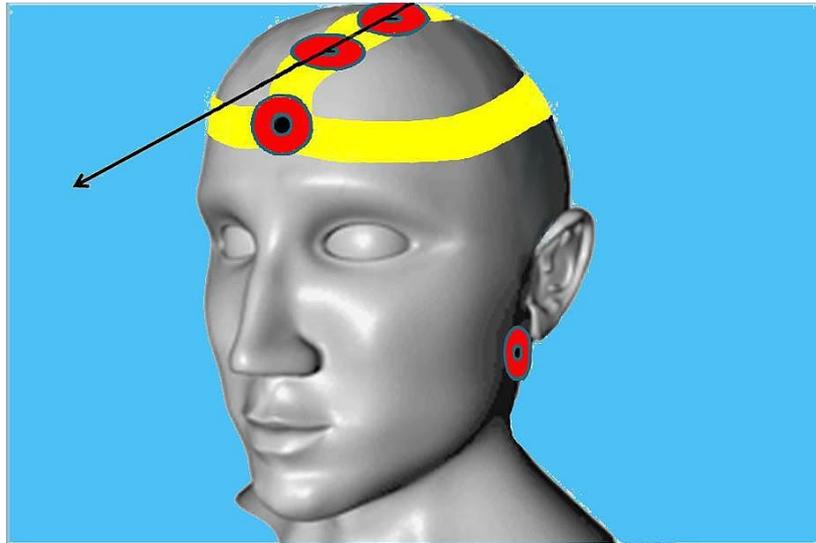


Abb. 9: Elektrodenanordnung bei binauraler multifrequenter Signalregistrierung.

Die Elektroden (rot) wurden an Stirn, Vertex (→) und Mastoid befestigt. Ein spezielles Stirnband (gelb) sorgte für zusätzliche Stabilisierung des Elektrodensitzes. Die rechte Mastoidelektrode wurde der Übersicht halber nicht in die Graphik eingetragen.

Nach dem Prinzip „DPOAE wo möglich, ASSR wo nötig“ wurden ASSR dann bestimmt, wenn keine DPOAE ermittelt werden konnten. Dabei wurden bei allen Patienten 80 Hz-Potentiale registriert. Waren beide Ohren betroffen, so ließen sich mittels binauraler multifrequenter Stimulation bis zu acht verschiedene Frequenzen – maximal vier pro Ohr – gleichzeitig registrieren. Die zugehörigen Modulationsfrequenzen wurden entsprechend der Trägerfrequenzen gewählt. Ausgehend von einem Schalldruckpegel von etwa 70 dB SPL konnten bei kontinuierlich absteigenden Schallpegeln mit einer Schrittweite von 10 dB SPL die Potentialschwellen nach der Methode des „threshold bracketing“ ermittelt werden. Ein Beispiel für eine binaurale multifrequente ASSR-Messung mit entsprechender Zuordnung von Träger- und Modulationsfrequenzen kann der Abb. 10 entnommen werden.

The screenshot shows a software configuration window with the following sections:

- Settings linkes Ohr:** Modulation [Hz] (78, 81, 84, 87) and Träger [Hz] (250, 500, 1000, 2000).
- Settings rechtes Ohr:** Modulation [Hz] (90, 93, 96, 103) and Träger [Hz] (250, 500, 1000, 2000).
- Allgemeine Settings:**
 - binaural (dropdown)
 - AM-Hub [%] (100)
 - 4 Träger pro Ohr (dropdown)
 - FM-Hub [%] (20)
 - Kopfhörer (dropdown)
 - Timeout [fr] (150)
 - AM-Quadrat
- Reizpegel:**
 - Start [dB SPL] (60)
 - Step [dB SPL] (10)
 - Stop [dB SPL] (100)
- Experte:**
 - Abtastfrequenz Stimulusgenerator [Hz] (21150)
 - Abtastfrequenz EEG-Aufnahme [Hz] (7050)
 - Filter & Verstärkung: Bandpass 25 - 300 Hz (dropdown), Stufe II (dropdown)

Abb. 10: Beispiel eines Messsettings für binaurale multifrequente 80 Hz-Potentialregistrierung.

In dem hier dargestellten Messsetting sind die unterschiedlichen Modulationsfrequenzen (Modulation [Hz]) und Trägerfrequenzen (Träger [Hz]) des linken und des rechten Ohrs eingetragen. Das Messsetting beginnt mit einem Reizpegel von 60 dB SPL (Start [dB SPL]) auf beiden Ohren (binaural). Die Schrittweite der Reizpegel beträgt 10 dB SPL (Step [dB SPL]). Das Reizsignal kann per Kopfhörer oder Sonde ausgegeben werden.

2.2.5 Hörschwellschätzung mittels der Kombination von DPOAE und ASSR

Die Schätzung des DPOAE-Schwellenwerts erfolgte in der vorliegenden Studie anhand extrapolierter und nichtextrapolierter DPOAE-I/O-Funktionen (Boege und Janssen, 2002). Um eine Extrapolation durchführen zu können, mussten mindestens drei Messpunkte einer Wachstumskurve vorhanden sein. Für die ermittelte Regressionsgerade galt ein Korrelationskoeffizient von $r > 0,7$. Waren die Kriterien für eine valide DPOAE-Schwellschätzung mittels Extrapolation nicht erfüllt, wurde die Hörschwelle dem kleinsten Primärtonpegel L_2 gleichgesetzt, bei dem noch eine valide DPOAE messbar war. Dasselbe galt für Schwellen, die zwar durch

Extrapolation der I/O-Funktion ermittelt werden konnten, deren Schwellenwert jedoch unter -10 dB SPL lag. Ließen sich gar keine DPOAE messen, mussten die ASSR zur Hörschwellenschätzung herangezogen werden. Bei den ASSR erfolgte die Schwellenschätzung konsequent nach der Methode des zuletzt detektierten Messpunkts.

2.3 Messablauf

Gemäß dem Prinzip „DPOAE wo möglich, ASSR wo nötig“ wurden nach oben beschriebener Vorgehensweise die Hörschwellen von 250 Hz bis 8 kHz geschätzt. Die extrapolierten DPOAE-Hörschwellen und ASSR-Potentialschwellen wurden zusammen mit der subjektiven Hörkurve in ein gemeinsames Hörschwellenaudiogramm eingetragen.

3. Ergebnisse

3.1 Verteilungsfunktion der Schwellendifferenz und Korrelation von subjektiver und objektiver Hörschwelle

Abb. 11 zeigt die Verteilungsfunktion der Schwellendifferenzen als Histogramm. Die Schwellendifferenzen von subjektiver zu objektiver Hörschwelle sind dabei annähernd gaußverteilt. Insgesamt wurden 340 einzelne Schwellenwerte mittels dem kombinierten DPOAE/ASSR-Verfahren bestimmt. Der Gipfel der Verteilungsfunktion unterliegt dabei einer Rechtsverschiebung. Für knapp 70 Einzelmessungen lag die Schwellendifferenz zwischen subjektivem und objektivem Wert bei 4 dB SPL bis 8 dB SPL. Für 55 Einzelmessungen betrug die Abweichung von subjektiver und objektiver Schwelle zwischen 0 dB SPL und 4 dB SPL. Ein Schwellenunterschied von über 30 dB SPL ließ sich für einen geringen Anteil von höchstens drei aller Einzelmessungen errechnen. Bei über 40 Messungen lag der objektive Schwellenwert um 8 dB SPL über dem subjektiven Wert. In drei Fällen wurde die subjektive Hörschwelle mittels DPOAE/ASSR-Registrierung um 28 dB SPL überschätzt. Die Standardabweichung aller DPOAE-Werte zu den subjektiven Hörschwellen betrug 10,15 dB SPL.

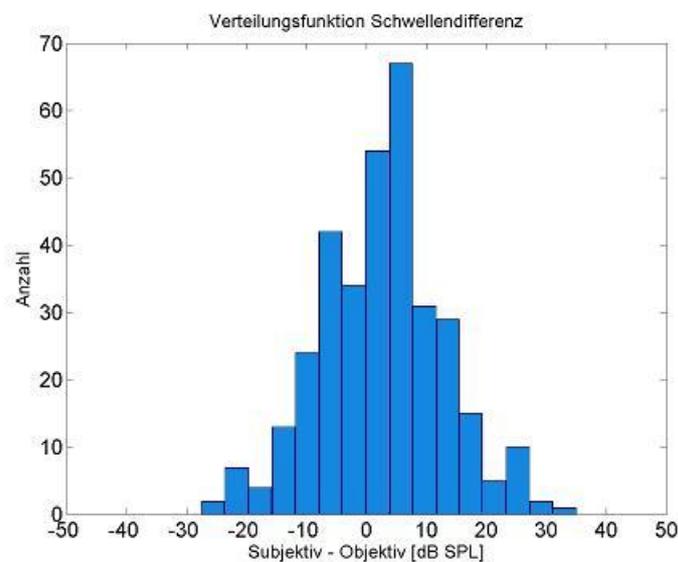


Abb. 11: Verteilungsfunktion der Schwellendifferenz subjektive - objektive Hörschwelle.

In Abb. 12 sind die Schwellenwerte der DPOAE- und ASSR-Registrierungen gegen die zugehörigen subjektiven Werte in einem Scatterplot aufgetragen. Anhand der spezifischen Symbolik lassen sich die Abweichungen den verschiedenen Schwellen-näherungsverfahren zuordnen. Die ASSR-Schwellen sind dabei als schwarze Sterne, extrapolierte DPOAE als graue Rauten und nichtextrapolierte DPOAE als graue Kästchen dargestellt. Im Gegensatz zu den DPOAE (Standardabweichung 10,15 dB SPL) weisen die ASSR eine deutlich größere Streuung um die Regressionsgerade auf. Ihre Standardabweichung betrug 13,2 dB SPL. Für die Gesamtheit aller DPOAE- und ASSR-Messwerte ließ sich eine Standardabweichung von 10,36 dB SPL errechnen.

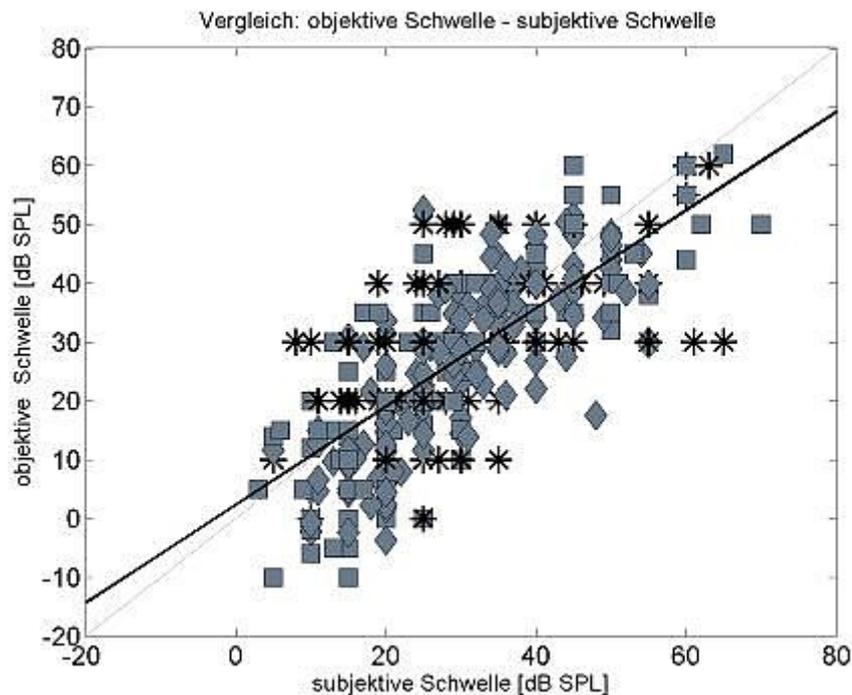


Abb. 12: Scatterplot: Objektive und subjektive Schwellen im Vergleich.

Im Scatterplot sind die objektiven und subjektiven Hörschwellen gegeneinander aufgetragen. Extrapolierte DPOAE sind dabei als graue Rauten, nichtextrapolierte DPOAE als graue Kästchen dargestellt. Die geschätzten ASSR-Schwellen sind als schwarze Sterne markiert. Die Regressionsgerade ist als schwarze Gerade in die Graphik eingetragen.

Die geschätzten DPOAE-Schwellen korrelieren signifikant mit den subjektiven Schwellen ($p < 0,05$). Bei einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,58$ weichen die extrapolierten und nicht extrapolierten DPOAE-Schwellen nur geringfügig von der subjektiven Schwelle ab. Eine eindeutig schwächere Korrelation zwischen objektiver und subjektiver Schwelle zeigt sich hingegen für die ASSR. Ihr Korrelationskoeffizient betrug 0,3. Auffallend war eine „Überschätzung“ der subjektiven Schwellen bei geringgradigen Hörverlusten (um 15 dB SPL). Bei höhergradigen Hörverlusten (um 30 dB SPL) hingegen wurden die Subjektivschwellen tendenziell unterschätzt. Im Vergleich zur Tonschwellenaudiometrie lieferte die Hörschwellenschätzung mittels DPOAE und ASSR niedrigere Schwellenwerte.

3.2 Mittlere Abweichung der DPOAE/ASSR-Hörschwelle von der subjektiven Hörschwelle

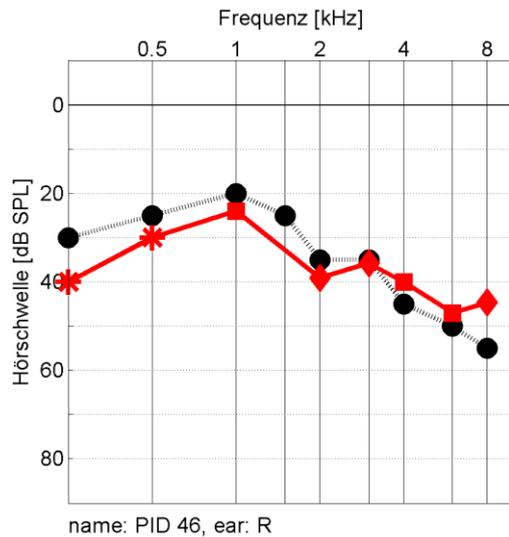
Für die Gesamtheit aller DPOAE/ASSR-Messungen ließ sich eine Standardabweichung von 10,36 dB SPL errechnen. Der zugehörige Korrelationskoeffizient betrug 0,55. Die Berechnung des mittleren Fehlers lieferte einen Wert von 2,52 dB SPL. Bei der frequenzspezifischen Auswertung (Tabelle 1) zeigten sich maximale Abweichungen bei den Frequenzen 250 Hz, 500 Hz und 8 kHz. Die jeweiligen Standardabweichungen betrugen 10,48 dB SPL (für 250 Hz), 11,64 dB SPL (für 500 Hz) und 12,91 dB SPL (für 8 kHz). Dementsprechend lagen die zugehörigen Korrelationskoeffizienten bei 0,23, 0,11 und 0,27. Im Gegensatz dazu korrelierten die Schwellen bei den Frequenzen 2 kHz, 4 kHz und 6 kHz sehr gut mit den Werten der subjektiven Tonschwellenaudiometrie. Mit Korrelationskoeffizienten zwischen 0,59 und 0,74 konnte eine gute objektive Näherung der subjektiven Hörschwellen nachgewiesen werden. Die Standardabweichungen für die Frequenzen 1 kHz, 2 kHz, 4 kHz und 6 kHz lagen mit 8,87 dB SPL, 8,63 dB SPL, 8,76 dB SPL und 9,26 dB SPL unterhalb dem Wert der allgemeinen Standardabweichung von 10,36 dB SPL. Für die Frequenz 3 kHz ließ sich eine Standardabweichung von 11,18 dB SPL ermitteln.

Frequenz [Hz]	Mittelwert [dB SPL]	Standardabweichung [dB SPL]	Korrelationskoeffizient [r]
250	1,83	10,48	0,23
500	-2,05	11,64	0,11
1000	3,18	8,87	0,47
2000	0,50	8,63	0,59
3000	3,53	11,18	0,67
4000	5,11	8,76	0,74
6000	5,94	9,26	0,64
8000	3,94	12,91	0,27

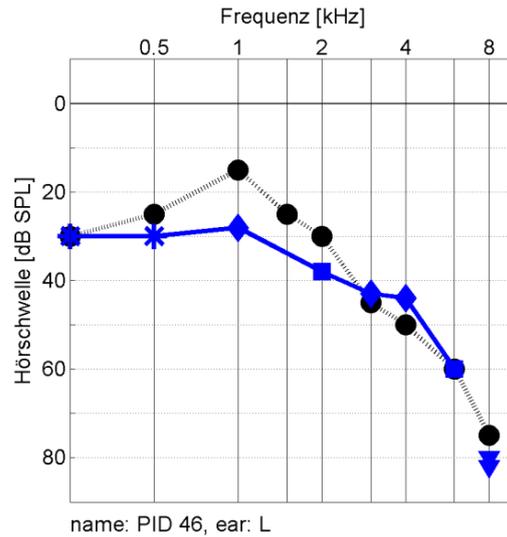
Tabelle 1: Tabelle zur frequenzspezifischen Aufschlüsselung von mittlerem Schätzfehler, Standardabweichung und Korrelation der Gesamtheit aller DPOAE/ASSR-Messungen.

3.3 Fallbeispiel zur Korrelation zwischen DPOAE/ASSR-Hörschwelle und subjektiver Hörschwelle

Abb. 13a zeigt das Fallbeispiel zur Schätzung der Hörschwelle mit kombinierter DPOAE/ASSR-Messung des rechten Ohrs des Patienten PID 46. Die DPOAE/ASSR-Schwellen sind dabei in rot dargestellt. Zum Vergleich von subjektiven und objektiven Schwellenwerten wurden die zugehörigen Tonschwellen (schwarz) mit in das Tonaudiogramm eingetragen. Die Symbolik von DPOAE und ASSR entspricht jener des Scatterplots aus Abb. 12.



a



b

Abb. 13 a,b: Messbeispiel einer binauralen kombinierten DPOAE/ASSR-Registrierung.

a: Darstellung der subjektiven (schwarz) und objektiven (rot) Hörschwellenkurve der rechten Ohrseite des Patienten PID 46.

b: Darstellung der subjektiven (schwarz) und objektiven (blau) Hörschwellenkurve der linken Ohrseite des Patienten PID 46.

Anhand der Gegenüberstellung beider Kurvenverläufe lässt sich eindrücklich die Rekonstruierbarkeit der subjektiven Hörschwellenkurve mit Hilfe des kombinierten DPOAE/ASSR-Verfahrens veranschaulichen. Zwei der insgesamt neun Schwellenwerte des Tonaudiogramms wurden mithilfe von ASSR genähert, sechs Schwellen ließen sich mittels DPOAE-I/O-Funktion bestimmen. Bei 1 kHz, 2 kHz, 4 kHz und 6 kHz beträgt die Abweichung der DPOAE-Schwelle zum subjektiven Wert jeweils 5 dB SPL. Bei der Frequenz 3 kHz zeigen sich nahezu identische Schwellen. Maximale Abweichungen von 10 dB SPL sind bei 250 Hz und 8 kHz zu beobachten. Bei 500 Hz wurde die Hörschwelle mittels ASSR um 5 dB „überschätzt“. Im Vergleich dazu ist die linke Ohrseite des Patienten PID 46 dargestellt (Abb. 13b). Das Ergebnis der objektiven Schwellennäherung mittels DPOAE und ASSR ist dabei dem der rechten Ohrseite vergleichbar. Die in blau dargestellte objektive Hörschwellenkurve ähnelt in ihrem Verlauf evident der subjektiven Hörkurve. Die im Bereich von 1 kHz bis 6 kHz mittels DPOAE genäherten Schwellen weisen Differenzen zwischen

0 dB SPL und 15 dB SPL zu den subjektiven Tonschwellen auf. Bei 8 kHz konnten aufgrund des großen Hörverlusts des Patienten von 75 dB SPL keine DPOAE mehr registriert werden. Ebenso wäre eine ASSR-Registrierung nicht möglich gewesen, da der hier benötigte hohe Schalldruckpegel nicht verzerrungsfrei hätte ausgegeben werden können. Die Tieftonfrequenzen 250 Hz und 500 Hz ließen sich mittels DPOAE nicht bestimmen und mussten im adaptiven Verfahren durch ASSR ermittelt werden. Mit geringen Abweichungen von 0 dB SPL bzw. 5 dB SPL zeigen sie eine sehr gute Korrelation zur subjektiven Tonschwelle.

3.4 Abweichung der DPOAE-Hörschwelle von der subjektiven Hörschwelle

3.4.1 Fallbeispiel

Soweit physiologische und messtechnische Gegebenheiten es zuließen, wurde versucht, eine Schätzung der Hörschwelle mit DPOAE durchzuführen. Nicht selten waren reine DPOAE-Messungen für die Hörschwellenschätzung ausreichend. Das in Abb. 14 präsentierte Fallbeispiel zeigt die Hörschwelle des linken Ohrs des Patienten PID 166. Zum besseren Vergleich von subjektiver und objektiver Hörschwelle wurden DPOAE und subjektive Hörkurve wieder in ein gemeinsames Diagramm eingetragen.

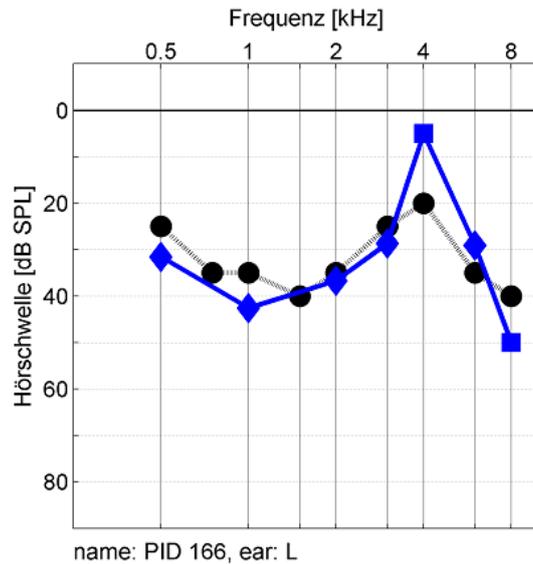


Abb. 14: Hörschwellenschätzung mittels reiner DPOAE-Messung (blaue Rauten und Kästchen).

Eine direkte Übereinstimmung zwischen objektiver und subjektiver Schwelle findet sich bei 2 kHz. Bei 500 Hz, 1 kHz, 3 kHz und 6 kHz betragen die Abweichungen jeweils 5 dB SPL. Die größte Differenz zwischen subjektiver und objektiver Schwelle zeigt sich bei der Frequenz 4 kHz. Die Abweichung beträgt hier 15 dB SPL. Über den gesamten Frequenzbereich betrachtet beträgt der subjektive Hörverlust des Patienten weniger als 50 dB SPL. Maximale Hörverluste von 40 dB SPL traten lediglich bei 1,5 kHz und 8 kHz auf. Die äußeren Haarzellen wirken hier noch aktiv an den Verarbeitungsprozessen des physiologischen Hörvorgangs mit, was eine Schwellennäherung mittels alleiniger DPOAE-Messung im Frequenzbereich von 500 Hz bis 8 kHz ermöglichte und eine adaptive ASSR-Registrierung nicht mehr nötig machte.

3.4.2 Mittlere Abweichung der DPOAE-Hörschwelle von der subjektiven Hörschwelle

Für die Gesamtheit der DPOAE-Messungen ergab sich ein Korrelationskoeffizient von $r=0,58$. Die zugehörige Standardabweichung betrug über alle 30 Patienten gemittelt 10,15 dB SPL. Der mittlere Fehler, welcher sich aus der Differenz zwischen subjektiver und objektiver Schwelle berechnet, lag bei 1,67 dB SPL. Zur korrekten

Beurteilung der Streuung der DPOAE-Hörschwellen musste eine Aufteilung in extrapolierte und nichtextrapolierte DPOAE-Hörschwellen vorgenommen werden. Für die extrapolierten DPOAE-Hörschwellen errechnete sich eine Standardabweichung von 10,04 dB SPL, für die DPOAE-Hörschwellen ohne Extrapolation eine Standardabweichung von 10,47 dB SPL. Die zugehörigen mittleren Fehler wurden zu 0,59 dB SPL beziehungsweise -1,33 dB SPL berechnet.

3.5 Abweichung der ASSR-Hörschwelle von der subjektiven Hörschwelle

3.5.1 Fallbeispiel

ASSR wurden dann registriert, wenn keine DPOAE mehr messbar waren. Die ASSR präsentierten sich daher vornehmlich im Tieftonbereich bei 250 Hz und 500 Hz als stabile Messparameter objektiver Schwellenermittlung, was am Fallbeispiel in Abb. 15 veranschaulicht werden soll. Das Diagramm zeigt die Schwelle aus der DPOAE/ASSR-Messung (blau) des linken Ohrs des Patienten PID 46 sowie die zugehörigen subjektiven Tonschwellen (schwarz). Für die Tieftonfrequenzen 250 Hz und 500 Hz ließen sich die Hörschwellen mit Hilfe von ASSR-Registrierung nähern. Eine entsprechende DPOAE-Registrierung war bei beiden Frequenzen nicht möglich. Die ASSR korrelieren dabei sehr gut mit den subjektiven Schwellenwerten. Eine direkte Übereinstimmung der ASSR mit der subjektiven Schwelle zeigt sich bei 250 Hz. Bei 500 Hz weicht die ASSR-Schwelle um 5 dB SPL vom subjektiven Schwellenwert ab. Bei 8 kHz war weder eine DPOAE- noch eine ASSR-Schwelle nachweisbar, da ein Sonderschall von 80 dB SPL oder mehr nicht verzerrungsfrei hätte wiedergegeben werden können. Das Ausbleiben der Reizantwort ist durch einen Doppelpfeil bei 8 kHz gekennzeichnet.

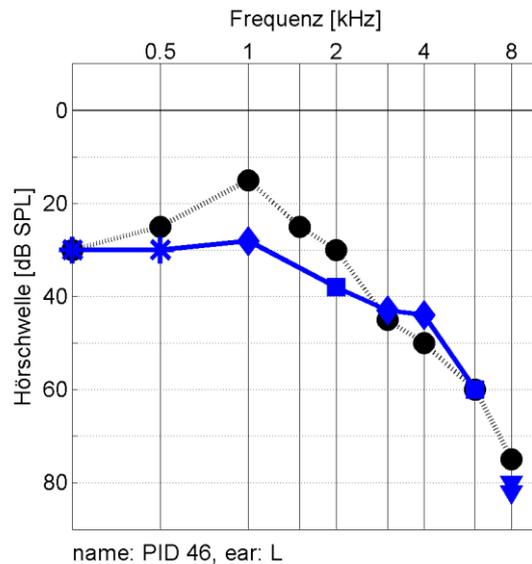


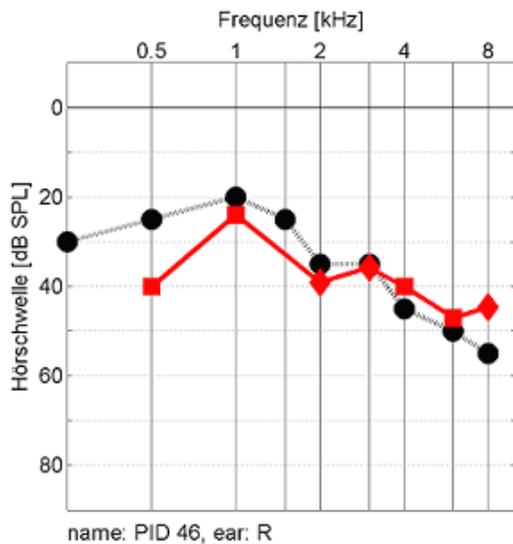
Abb. 15: Hörschwellenkurve mit adaptiv registrierten ASSR-Schwellen im Tieftonbereich (blaue Sterne).

3.5.2 Mittlere Abweichung der ASSR-Hörschwelle von der subjektiven Hörschwelle

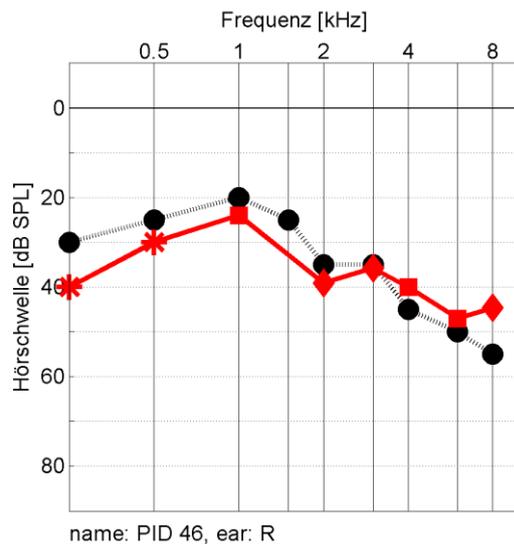
Betrachtet man den Wert der mittleren Abweichung der ASSR-Schwelle von der subjektiven Hörschwelle, so fällt eine relativ niedrige Korrelation der Schwellenwerte auf (Korrelationskoeffizient $r=0,3$). Die Standardabweichung der Gesamtheit aller ASSR-Messungen betrug 13,2 dB SPL. Ihr Wert lag dabei deutlich über dem der extrapolierten und nichtextrapolierten DPOAE-I/O-Funktionen. Der mittlere Fehler errechnete sich zu -2,15 dB SPL. Der negative Wert des mittleren Fehlers zeigt eine durchschnittliche Überschätzung der subjektiven Hörschwelle an, was bedeutet, dass die objektive Schwelle im Durchschnitt größer als die subjektive geschätzt wurde.

3.6 Einfache DPOAE-Messung und kombinierte DPOAE/ASSR-Messung im Vergleich

Wie am Fallbeispiel des Abschnitts 3.4 gezeigt werden konnte, war die Notwendigkeit einer adaptiven ASSR-Registrierung nicht zwingend bei jedem Patienten gegeben. Ließ sich jedoch mittels DPOAE keine Hörschwelle ermitteln, war eine Registrierung der ASSR unabdingbar. Im Folgenden soll ein Vergleich von einfacher DPOAE-Messung und zugehöriger kombinierter DPOAE/ASSR-Messung die Bedeutung der ASSR für die objektive Schwellenschätzung noch einmal hervorheben. Als Beispiel seien die Messungen der rechten Ohrseite des Patienten PID 46 angeführt. Auf der linken Seite der Abbildung (Abb. 16a) ist das Ergebnis der einfachen DPOAE-Messung dargestellt, auf der rechten Seite das Ergebnis der zugehörigen DPOAE/ASSR-Messung (Abb. 16b). In Abb.16a liefern die DPOAE mit einem Schwellenunterschied von 15 dB SPL bei 500 Hz kein zufriedenstellendes Messergebnis. Bei 250 Hz ließen sich erst gar keine Emissionen messen. Mit Hilfe der ASSR konnten jedoch beide Hörschwellen im Tieftonbereich sehr gut geschätzt werden. Anhand des Beispiels wird nicht nur die Möglichkeit, sondern vielmehr die Notwendigkeit der ASSR-Registrierung deutlich.



a



b

Abb. 16 a,b: Kombinierte DPOAE/ASSR-Hörkurve und zugehöriges DPOAE-Audiogramm im Vergleich.

a: Hörschwellenbestimmung anhand reiner DPOAE-Messungen (rote Rauten und Kästchen) der rechten Ohrseite des Patienten PID 46.

b: Hörschwellenschätzung derselben Ohrseite mithilfe von DPOAE (rote Rauten und Kästchen) und adaptiver ASSR-Registrierung (rote Sterne).

3.7 Objektive Erfassung von Hörvorgängen oberhalb der subjektiven Hörschwelle bei Tinnituspatienten

Bei einigen Patienten fielen große Diskrepanzen zwischen der ASSR-Schwelle und der subjektiven Tonschwelle auf. Vornehmlich bei 8 kHz ließen sich Schwellendifferenzen zwischen subjektivem und objektivem Wert von bis zu 35 dB SPL beobachten. Beispiele für derartige Schwellenunterschiede sind in Abb. 17a und 17b dargestellt. Abb. 17a zeigt das Tonaudiogramm des linken Ohrs von Patient PID 144, Abb. 17b das des Patienten PID 155. Beide Patienten wiesen einen in etwa ähnlichen Tonschwellenverlauf auf. Beim Vergleich der objektiven Hörkurven (blau) fällt eine deutliche Abweichung von objektiver zu subjektiver Schwelle bei der Frequenz 8 kHz auf. In beiden Fallbeispielen wurde die subjektive Schwelle von der objektiven ASSR-Schwelle unterschätzt. Die Abweichungen zum subjektiven Wert

betragen dabei 35 dB SPL und 30 dB SPL. Sowohl PID 144 als auch PID 155 gaben auf Nachfrage an, an einem hochfrequenten Störgeräusch auf dem betroffenen Ohr zu leiden.

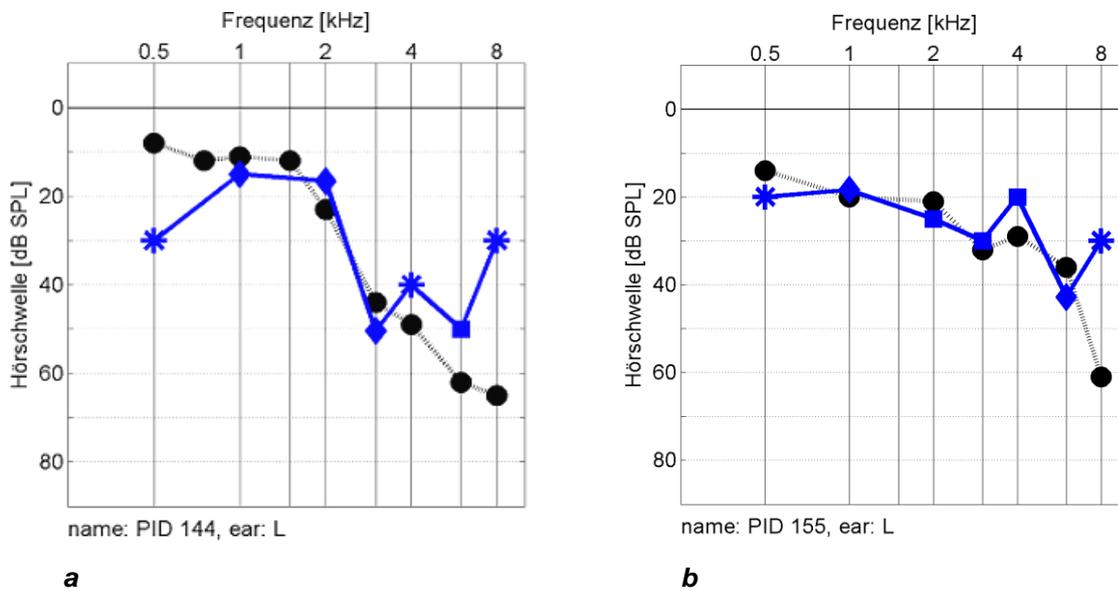


Abb. 17 a,b: Objektive Hörschwellschätzung mittels DPOAE und ASSR bei Tinnituspatienten.
a: Objektive Hörschwellenkurve der linken Ohrseite des Tinnituspatienten PID 144 (blau).
b: Objektive Hörschwellenkurve der linken Ohrseite des Tinnituspatienten PID 155 (blau).

Die hier angeführten Fallbeispiele sollen die Problematik objektiver Schwellenbestimmung mittels ASSR bei Patienten mit Tinnitus demonstrieren. Untersuchungen hinsichtlich eines potentiellen Einflusses von Tinnitus auf die ASSR-Messung ist in der Literatur bislang noch nicht beschrieben worden. Die Ursache für derartige Diskrepanzen bleibt bis dato ungeklärt.

4. Diskussion

4.1 Vergleich beider Messverfahren

Ein wichtiger Nutzen von DPOAE und ASSR liegt in der objektiven Schätzung der Hörschwelle. Wenngleich beide Verfahren demselben Ziel nachgehen, basieren sie auf vollkommen unterschiedlichen Prinzipien. Es gilt als erwiesen, dass Distorsionsprodukte otoakustischer Emissionen durch nichtlineare frequenzspezifische Kompressionsmechanismen im Bereich der Basilarmembran (Robles und Ruggero, 2001), respektive der äußeren Haarzellen entstehen (Neely und Kim, 1983). Auditory Steady-State Responses werden vom auditorischen zentralen Nervensystem generiert, wobei cortikale Regionen als Hauptquellen von Reizantworten niedrigerer Modulationsfrequenzen gelten (Herdman et al., 2002). Die Tatsache, dass DPOAE rein Aussagen zur Innenohrfunktion, jedoch nicht zur Funktion zentraler Strukturen der Hörbahn liefern, mag einer der wenigen Kritikpunkte an dem sonst etablierten Messverfahren sein. Bedenkt man jedoch den geringen Zeitaufwand und die einfache Anwendbarkeit des Verfahrens, sind die DPOAE den ASSR deutlich überlegen. Bei einem optimalen Primärtonpegelverhältnis von $L_1=0,4L_2+39$ dB SPL (Janssen et al., 1995a,b; Kummer et al., 2000) und Frequenzverhältnis von $f_2/f_1=1,2$ ließ sich bei allen 30 Patienten ein einzelner DPOAE-Messpunkt durchschnittlich nach bereits 6 Sekunden ermitteln. Für die Detektion einer ASSR-Schwelle wurden vergleichsweise durchschnittlich 2 Minuten benötigt. Picton und Mitarbeiter (2003a) stellten fest, dass die Genauigkeit der Reizdetektion von der Größe der Antwortamplitude, dem Ausmaß des elektrischen Störgeräuschs während der Registrierung und vor allem der Zeit, welche zur Reduktion des Störgeräuschs aufgebracht wird, abhängt. Darüber hinaus hat eine simultane Reizregistrierung von acht Stimuli nicht automatisch eine achtmal schnellere Hörschwellenschätzung zur Folge (John et al., 2002). Die scheinbar logische Folgerung, ASSR würden also den Hauptanteil an der Gesamtmessdauer der kombinierten DPOAE/ASSR-Registrierung ausmachen, konnte allerdings nicht bestätigt werden. So wurden im Beispiel von Patient PID 46 bei einer Gesamtmessdauer von 57 Minuten 29 Minuten für DPOAE, aber nur 28 Minuten zur Registrierung der ASSR verwendet.

Verschiedene Aspekte des Hörvorgangs lassen sich mittels akustisch evozierter Potentiale prüfen. Zum einen fungieren ASSR als eine Art Screeningtest, anhand dessen die Entscheidung über das Vorliegen eines Hörverlusts getroffen wird. In der nächsten Stufe wird mittels frequenzspezifischer Prüfung des Gehörs ein Audiogramm erstellt. Als Letztes gilt es zu beurteilen, inwieweit der Patient fähig ist, verschiedenste Töne zu diskriminieren. Die ersten beiden Stufen – das Screening und die Hörschwellenschätzung – hängen im Wesentlichen von der Beziehung zwischen Reizantwort und Stimulusintensität ab (Picton et al., 2003a). Optimale Stimulusbedingungen sind ein wichtiger Faktor im Hinblick auf den Nutzen von DPOAE und ASSR in der klinischen Diagnostik. Der ASSR-Stimulus setzt sich aus Träger- und Modulationsfrequenz zusammen, welche maßgebend an der Potentialentstehung in den verschiedenen Regionen des auditorischen Cortex und Hirnstamms beteiligt sind (Herdman et al., 2002). Der DPOAE-Stimulus dagegen führt aufgrund des nichtlinearen Kompressionsverhaltens der äußeren Haarzellen zur Erzeugung eines zusätzlichen dritten Tons im Überlappungsbereich beider frequenzspezifischer Wanderwellen. In der vorliegenden Arbeit wurden die DPOAE-Hörschwellen größtenteils mittels extrapolierter DPOAE-I/O-Funktionen geschätzt (Boege und Janssen, 2002). ASSR-Hörschwellen hingegen wurden nach dem Prinzip des „threshold bracketing“ genähert. Eine vergleichsweise einfache Anwendung, wenn man bedenkt, dass es sich dabei um die Detektion des zuletzt registrierten Messpunkts handelt und hierdurch keine Schätzfehler entstehen können, wie es bei einer Extrapolation aufgrund der nichtlinearen Beziehung zwischen Antwortamplitude und Reizintensität (Lins et al., 1995a) der Fall gewesen wäre.

4.2 Korrelation zwischen DPOAE-Hörschwelle und subjektiver Hörschwelle

Mit Hilfe der Extrapolation von DPOAE-I/O-Funktionen werden DPOAE-Hörschwellen ermittelt, welche mit dem cochleären Hörvermögen des Patienten korrelieren. Die enge Beziehung zwischen DPOAE und Hörschwelle spiegelt sich in der signifikanten Korrelation ($p < 0,05$) zwischen der geschätzten DPOAE-Hörschwelle und der subjektiven Hörschwelle wider. Die signifikante Korrelation stützt die Vermutung, dass DPOAE die Funktion und Dysfunktion cochleärer Verarbeitungsprozesse reflektieren. Wie in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden konnte, erwiesen sich DPOAE als effektive Parameter zur objektiven Hörschwellenschätzung bei Patienten mit leichtem bis mittelgradigen Hörverlust. Bei einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,58$ wichen die extrapolierten und nichtextrapolierten DPOAE-Hörschwellen nur geringfügig von der subjektiven Schwelle ab. Die zugehörige Standardabweichung betrug über alle 30 Patienten gemittelt 10,15 dB SPL. Ein erstaunlich geringfügiger mittlerer Fehler von 1,67 dB SPL konnte für die vorliegende Messreihe gefunden werden.

Boege und Janssen (2002) führten Hörschwellenschätzungen mittels DPOAE durch, indem sie versuchten, die Hörschwelle direkt von der DPOAE-I/O-Funktion zu extrapolieren. Mit einem mittleren Fehler und einer Standardabweichung von nur 2,5 dB SPL und 10,9 dB SPL konnten sie beim Vergleich von extrapolierten DPOAE-Hörschwellen und subjektiven Hörschwellen eine sehr gute Korrelation zwischen subjektiven und objektiven Schwellenwerten nachweisen. Für die Gesamtheit der Daten wurde bei einer Standardabweichung von 12,7 dB SPL ein mittlerer Schätzfehler von 2,2 dB SPL errechnet. Die enge Beziehung zwischen extrapolierten DPOAE-Hörschwellen und subjektiver Hörschwelle spiegelte sich in der Steigung der Regressionsgeraden nahe 1 und dem Korrelationskoeffizienten $r = 0,65$ ($p < 0,001$) wider. Vergleichsweise hierzu wurde in der vorliegenden Arbeit für die extrapolierten DPOAE-Hörschwellen ein mittlerer Fehler von 0,59 dB SPL berechnet. Die zugehörige Standardabweichung lag bei 10,04 dB SPL. Es gilt dabei anzumerken, dass, anders als bei Boege und Janssen, das Patientenkollektiv keine Normalhörenden beinhaltete, was zu den Unterschieden in Standardabweichung und mittleren Fehler geführt haben könnte.

Gorga und Mitarbeiter (2003) knüpften an die Arbeit von Boege und Janssen an, indem sie ebenfalls DPOAE-Hörschwellen mittels Extrapolation der DPOAE-I/O-Funktionen schätzten. Ähnlich zu den Ergebnissen von Boege und Janssen konnten sie für ihre Daten einen Korrelationskoeffizienten von $r=0,7$ nachweisen. Darüber hinaus befassten sie sich unter anderem mit der Auswirkung von größeren Reizpegeln auf die DPOAE-Schwellenschätzung. Sie stellten fest, dass mit ansteigendem Lautstärkepegel bis zu 85 dB SPL einerseits die Anzahl der DPOAE-I/O-Funktionen zunahm, welche den Einschlusskriterien der Extrapolation genügten, andererseits die Gesamtkorrelation zwischen DPOAE-Hörschwelle und subjektiver Hörschwelle anstieg. Die Größe des Reizpegels mag auch in der vorliegenden Arbeit auf den Korrelationskoeffizienten von $r=0,58$ Einfluss genommen haben. Die Pegelgrenze von 70 dB SPL wurde jedoch bewusst gesetzt, da höhere Reizpegel nicht verzerrungsfrei von der Messsonde hätten ausgegeben werden können.

Schmuziger und Mitarbeiter (2006) versuchten, ebenfalls auf der Basis der Ergebnisse von Boege und Janssen (2002), automatisierte DPOAE-Schwellenschätzungen anhand extrapolierter DPOAE-I/O-Funktionen durchzuführen. Mit einem mittleren Fehler von etwa 2 dB SPL zwischen subjektiver Hörschwelle und DPOAE-Schwelle konnten sie gute Resultate nachweisen, mussten jedoch Schwächen ihres Verfahrens einräumen, da auch bei ihnen vereinzelt Fälle mit Schwellenunterschieden bis zu 40 dB SPL (Standardabweichung 10 dB SPL) auftraten. Hatzopoulos und Mitarbeiter (2009) fanden geringere Korrelationen für DPOAE-Hörschwellen und subjektive Hörschwellen für Frequenzen im Hochtonbereich. Möglicherweise hat diese Tatsache auch hier zu Abweichungen der DPOAE-Schwellenwerte von den subjektiven Schwellenwerten geführt.

4.3 Korrelation zwischen ASSR-Hörschwelle und subjektiver Hörschwelle

In den letzten Jahren konnte anhand vieler Studien gezeigt werden, dass sich ASSR bei Modulationsfrequenzen von 75–100 Hz, respektive bei 80 Hz, zur Hörschwellenschätzung heranziehen lassen (z.B. Lins et al., 1996; Picton et al. 1998; Herdman und Stapells, 2003; Dimitrijevic et al., 2002). Für gewöhnlich lassen sich 80 Hz-Potentiale bis zu 15 dB oberhalb der subjektiven Hörschwelle messen, und nur bei einer von zwanzig Personen wird dabei die Hörschwelle um mehr als 35 dB überschätzt (Picton et al., 2003a). Lins und Mitarbeiter (1996) konnten Standardabweichungen zwischen 8 dB SPL und 11 dB SPL bei Frequenzen von 500 Hz bis 4 kHz nachweisen. Picton und Mitarbeiter (1998) fanden bei Hörgeräteträgern frequenzspezifische Standardabweichungen zwischen 7 dB SPL und 9 dB SPL. Auch Herdman und Stapells (2003) errechneten anhand ihrer Ergebnisse Standardabweichung zwischen 9 dB SPL und 13 dB SPL. Es ist schwierig nachzuvollziehen, weshalb die 80 Hz-Potentialschwellen im Allgemeinen deutlich über den subjektiven Hörschwellen liegen. Auch in der hier vorliegenden Arbeit wurde für die Gesamtheit aller ASSR-Messungen eine Standardabweichung von 13,2 dB SPL berechnet. Der mittlere Fehler von -2,15 dB SPL zeigt dabei die durchschnittliche Überschätzung der subjektiven Hörschwelle an.

Picton und Mitarbeiter (2003a) fanden heraus, dass für die Registrierung schwelldenaher Potentiale Messzeiten von 10 Minuten oder sogar mehr notwendig sind. Herdman und Stapells (2001) verwendeten Messzeiten von bis zu 13 Minuten pro Stimulus, wenn sie bei normalhörenden Personen Potentiale nahe der Hörschwelle registrierten. In manchen Studien wurden sogar 17 Minuten für eine einzelne Reizantwort aufgebracht (Dimitrijevic et al., 2002). Vergleichsweise wurden bei den Patienten, die an der hiesigen Studie teilnahmen, eine ASSR-Hörschwelle nach durchschnittlich 2 Minuten bestimmt. In Anbetracht dieser Tatsache muss von Schwellendifferenzen aufgrund reduzierter Messzeit ausgegangen werden. Es sei jedoch betont, dass längere Messzeiten von den Patienten nicht toleriert worden wären, was ausschlaggebend für die Wahl der kürzeren Messdauer war.

Wie auch in vielen anderen Studien wurde in der vorliegenden Arbeit geprüft, ob sich multiple ASSR-Registrierungen zur Hörschwellenschätzung bei Personen mit Hörverlust eignen. Hierbei ließ sich ein nur mäßiger Korrelationskoeffizient von $r=0,3$ feststellen. Herdman und Stapells (2003) konnten bei monauraler multipler Stimulation eine enge Beziehung zwischen ASSR-Hörschwelle und subjektiver Hörschwelle von 0,75–0,89 für die Frequenzen 500 Hz, 1 kHz, 2 kHz und 4 kHz nachweisen. Ähnliche Werte lieferte die Arbeit von D'Haenens und Mitarbeiter (2009) mit Korrelationskoeffizienten von 0,82–0,94 für Frequenzen von 500 Hz bis 4 kHz. Picton und Mitarbeiter (2009) veröffentlichten eine Studie, in der sie unter anderem den Einfluss von binauraler multipler Stimulation auf die ASSR-Antwortamplitude untersuchten. Sie fanden heraus, dass eine binaurale Stimulation mit hochfrequenter Modulation zwar zu einem Amplitudenanstieg führte, mussten jedoch feststellen, dass gleichzeitig die Antwortamplitude niedrig modulierter ASSR abnahm. Dies konnte allerdings nur für Trägerfrequenzen <2 kHz und für Modulationsfrequenzen <90 Hz beobachtet werden. Aufgrund der Tatsache, dass in allen Studien Trägerfrequenzen von 500 Hz bis 4 kHz verwendet wurden, lassen sich die Ergebnisse nur bedingt mit denen der vorliegenden Arbeit vergleichen. Hier wurden zusätzlich ASSR-Schwellen bei 6 kHz und 8 kHz registriert, welche für den mäßigen Korrelationskoeffizienten von $r=0,3$ mitverantwortlich gemacht werden müssen.

4.4 Hörschwellenschätzung mittels DPOAE

DPOAE sind wegen der Möglichkeit zur quantitativen und frequenzspezifischen Erfassung des Hörverlusts sehr gut zur Hörschwellenschätzung geeignet. Boege und Janssen (2002) fanden mit der Methode der Extrapolation der DPOAE-I/O-Funktionen einen Weg, die Hörschwellenschätzung anhand von DPOAE entscheidend zu verbessern. Mit einem mittleren Fehler von 1,67 dB SPL sind die DPOAE-Schwellenschätzungen der 30 Patienten sehr gut mit den Ergebnissen aus gängiger Literatur vergleichbar (siehe Abschnitt 4.2). Dennoch weist das Verfahren vereinzelt Schwächen in der Hörschwellenschätzung auf. Ein entscheidendes technisches Problem ist die Kalibrierung der Sonden, welche vor jeder DPOAE-Messung durchgeführt wurde. Kalibrierungsfehler verursachen unvorhersehbare Veränderungen in Stimulus- und Emissionspegel (Rogers et al., 2010). Der Schalldruck,

der mit dem Sondenmikrofon gemessen wird, variiert dabei von einer Messung zur anderen. Grund hierfür sind stehende Wellen (Siegel und Hirohata, 1994), die aufgrund der unterschiedlichen Gehörgangsgeometrie (Rogers et al., 2010) im äußeren Gehörgang entstehen. Demnach ist vor allem bei hohen Frequenzen (8 kHz) Vorsicht bei der Interpretation des Messergebnisses geboten (Rogers et al., 2010).

Ein weiterer limitierender Faktor der Hörschwellschätzung mittels DPOAE ist der Störpegel, welcher während den DPOAE-Messungen auftritt. Im Bereich hochgradiger Hörverluste sind die Emissionspegel stark reduziert, so dass der Störpegel keine valide DPOAE-Messung zulässt. Dieselbe Problematik wird bei schwellennahen Primärtonpegeln beobachtet. Gorga und Mitarbeiter (1993) führten eine Studie durch, in welcher sie unter anderem die Validität der DPOAE für die Hörschwellschätzung bei Normalhörenden und Patienten mit Hörverlust untersuchten. Sie stellten fest, dass bei 500 Hz mittels DPOAE keine Differenzierung zwischen Normalhörigkeit und Schwerhörigkeit getroffen werden kann. Zudem fanden sie heraus, dass DPOAE aufgrund des Störrauschens vor allem bei Frequenzen im Tieftonbereich in ihrer Aussagekraft eingeschränkt sind. Zur Reduzierung des Störpegels muss folglich eine Mittelung im Zeitbereich mit anschließender Fast Fourier Transform (FFT) durchgeführt werden. Eine vom Störpegel weitgehend unabhängige Methode der Hörschwellschätzung stellt die Extrapolation von DPOAE-I/O-Funktionen dar (Boege und Janssen, 2002). Dennoch kann auch hier eine Beeinflussung der DPOAE durch das Hintergrundrauschen nicht vollständig ausgeschlossen werden, was vor allem bei der Interpretation der Tonschwellen im Tieftonbereich berücksichtigt werden muss.

Einige der 30 Patienten wiesen im Tonaudiogramm hochgradige Hörverluste von 50 dB SPL oder sogar mehr auf. Aufgrund Einschränkungen im Dynamikbereich der äußeren Haarzellen lassen sich DPOAE jedoch nur bis zu einem Hörverlust von 50 bis 60 dB SPL messen. Unter der Verwendung größerer Reizpegel ließen sich möglicherweise auch höhergradige Hörverluste erfassen, die hohen Schallpegel würden jedoch zusätzliche Verzerrungen hervorrufen, welche das Messergebnis beeinflussen könnten (Boege und Janssen, 2002). Die Interaktion zwischen den eigentlichen DPOAE und solch zusätzlich generierten Verzerrungen bedarf weiterer Untersuchungen.

4.5 Hörschwellschätzung mittels ASSR

In der Literatur werden die 80 Hz-Potentiale als stabile Parameter zur Hörschwellschätzung beschrieben (siehe Abschnitt 4.3). ASSR, deren Stimuli mit Frequenzen größer 70 Hz moduliert werden, haben verschiedene Vorteile gegenüber den 40 Hz-Potentialen. Zum einen werden sie weniger durch Schlaf beeinflusst (Cohen et al., 1991). Zum anderen lassen sie sich gut bei Kindern registrieren (Rickards et al., 1994; Lins et al., 1996). Ein weiterer Vorteil besteht darin, dass eine multiple simultane Stimulation keinen wesentlichen Einfluss auf die Größe der Antwortamplitude zu nehmen scheint (Lins et al., 1995b). Dennoch ließ sich in der vorliegenden Arbeit nur eine mäßige Korrelation von subjektiven und objektiven Hörschwellen nachweisen, wobei unterschiedliche Faktoren möglicherweise eine Rolle gespielt haben.

Zur Evozierung der 80 Hz-Potentiale wurden multiple Stimuli mit Reizpegeln von etwa 70 dB SPL verwendet. John und Mitarbeiter (1998) stellten fest, dass die verschiedenen Stimuli umso mehr interagierten, je höher die Reizpegel gewählt wurden. Sie folgerten daraus, dass sich simultane ASSR am besten bei Reizpegeln von 60 dB SPL oder weniger registrieren lassen. Es ist folglich plausibel, dass bei dem hier gewählten Reizpegel von 70 dB SPL Interaktionen zwischen den Stimuli und somit Verzerrungen der Messergebnisse aufgetreten sind.

Bei einem Großteil der 30 Patienten wurde eine simultane multifrequente ASSR-Registrierung durchgeführt, für welche entsprechende Träger- und Modulationsfrequenzen gewählt wurden. John und Mitarbeiter (2001) fanden heraus, dass für die 80 Hz-Potentiale größte Antwortamplituden bei Trägerfrequenzen im mittleren Frequenzbereich (1 kHz–2 kHz) registriert werden können. Während die Trägerfrequenzen bei multipler ASSR-Registrierung auch untereinander Wechselwirkungen zeigen können (John et al., 1998), variiert der Einfluss der Modulationsfrequenz auf die Reizantwort mit der Trägerfrequenz und mit dem Alter der Testperson. Cohen und Mitarbeiter (1991) berichteten, dass bei schlafenden Personen die Größe der Antwortamplituden sowohl von der Trägerfrequenz als auch der Modulationsfrequenz abhängig ist. Dieser Effekt soll jedoch bei Erwachsenen nicht sehr ausgeprägt sein. Rickards und Mitarbeiter (1994) konnten bei Neugeborenen größere Antwortamplituden bei der Kombination von niedrigen Trägerfrequenzen (500 Hz, 1,5 kHz und 4 kHz) mit niedrigeren Modulationsfrequenzen (60 Hz bis

100 Hz) nachweisen. John und Picton (2000b) hingegen fanden keine signifikanten Veränderungen in der Latenz der ASSR bei multipler Stimulation mit verschiedenen Trägerfrequenzen und Modulationsfrequenzen um 80 Hz. Aufgrund der unterschiedlichen Studienergebnisse lässt sich die Frage nach einem möglichen Einfluss von Trägerfrequenz und Modulationsfrequenz auf die ASSR-Messungen der 30 Patienten nicht eindeutig klären.

Während der Registrierung der ASSR wurde der Patient gebeten, bequem auf der Liege zu ruhen oder zu schlafen. Aus vielen Studien ist bekannt, dass ASSR, die mit Stimulusraten größer 70 Hz evoziert wurden, weniger vom Schlaf beeinflusst werden als niederfrequent modulierte ASSR (z.B. Cohen et al., 1991; Levi et al., 1993; Picton et al., 2003b). Cohen und Mitarbeiter (1991) untersuchten den Einfluss von Schlaf bei Stimulusraten zwischen 20 Hz und 180 Hz. Sie fanden heraus, dass die Antwortamplituden bei niedrigeren Modulationsfrequenzen im Schlaf signifikant abnahmen. Cohen und seine Mitarbeiter folgerten daraus, dass sich bei schlafenden Personen optimale ASSR bei Modulationsfrequenzen größer 70 Hz registrieren lassen. In der hier vorliegenden Arbeit wurden stets Modulationsraten um 80 Hz verwendet. Allerdings können keine exakten Angaben zum Vigilanzgrad der Patienten gemacht werden, da dieser während der Messung nicht separat überprüft wurde. Ein negativer Einfluss des Vigilanzgrads auf das Gesamtergebnis der ASSR-Messungen kann somit nicht ausgeschlossen werden.

4.6 Hörschwellenschätzung mittels kombinierten DPOAE/ASSR-Messverfahren

Als Ziel der Studie galt es zu untersuchen, ob eine valide Hörschwellenschätzung mittels DPOAE- und ASSR-Messung möglich ist. ASSR wurden dabei adaptiv im Anschluss an die DPOAE-Messung registriert. ASSR wurden nur dann gemessen, wenn die Hörschwelle mittels DPOAE nicht geschätzt werden konnte. Hierbei ließ sich eine gute Korrelation von 0,55 aller DPOAE- und ASSR-Hörschwellen mit den subjektiven Hörschwellen nachweisen. Der mittlere Fehler lag bei 2,52 dB SPL, die Standardabweichung wurde zu 10,36 dB SPL berechnet. Ein Vergleich der hier präsentierten Ergebnisse mit anderen Studien ist schwierig, da bislang nur wenige Arbeiten zur gemeinsamen Anwendung von DPOAE und ASSR beziehungsweise Hörschwellenschätzung mittels DPOAE und ASSR veröffentlicht wurden.

Purcell und Mitarbeiter (2003) führten Untersuchungen zur auditorischen Signalverarbeitung simultan präsentierter DPOAE- und ASSR-Stimuli durch, indem sie unter Berücksichtigung der spezifischen Reizparadigmen von DPOAE und ASSR bei der Wahl der Frequenzen f_1 und f_2 verschiedene Kompromisse eingingen. Das Ziel ihrer Studie war jedoch nicht, die Hörschwelle mittels DPOAE und ASSR zu schätzen, sondern vielmehr zu zeigen, dass eine parallele Messung von DPOAE und ASSR möglich ist und dass eine Messung multipler simultaner Reizantworten für jedes der beiden Verfahren ohne signifikante Verluste in der Größe der Reizantworten einhergeht. Oswald und Mitarbeiter (2006) konnten eine geringe Abnahme der DPOAE-Pegel und ASSR-Amplituden von durchschnittlich 2,60 dB SPL und 1,83 dB SPL bei simultanen Messungen feststellen. Sie folgerten daraus, dass die simultane DPOAE- und ASSR-Registrierung für Frequenzen von 500 Hz bis 8 kHz möglich ist, wenn ein DPOAE-Stimulus verwendet wird, bei dem der Primärton der Frequenz f_2 amplitudenmoduliert wird.

Beide Studien liefern zwar Erkenntnisse zur simultanen, jedoch nicht zur adaptiven Registrierung der ASSR, wie sie in der vorliegenden Arbeit angewandt wurde. Zudem geben sie keine Auskunft darüber, ob sich mittels gemeinsamer DPOAE/ASSR-Messung valide Hörschwellen schätzen lassen.

Hatzopoulos und Mitarbeiter (2009) veröffentlichten eine Studie, deren Design dem hier beschriebenen Messsetting am ehesten nahe kommt. Auch sie führten Hörschwellenschätzungen bei Erwachsenen anhand extrapolierter DPOAE-I/O-Funktionen und ASSR durch. Beide Messsysteme wurden jedoch separat und nicht in Kombination verwendet. Beim gegenseitigen Vergleich von DPOAE- und ASSR-Hörschwelle konnten sie signifikante mittlere Abweichungen über alle Testfrequenzen hinweg beobachten. Die frequenzspezifischen Korrelationskoeffizienten für die DPOAE-Messungen nahmen Werte zwischen 0,59 und 0,95 an, für die ASSR wurden Korrelationskoeffizienten zwischen 0,41 und 0,88 berechnet. Während die DPOAE-Hörschwellen vor allem bei niedrigeren Frequenzen (1,5 kHz und 2 kHz) gut mit den subjektiven Hörschwellen übereinstimmten, ließ sich für die ASSR ein Korrelationsoptimum von 0,88 bei 4 kHz feststellen.

In der vorliegenden Arbeit konnte mit einem Korrelationskoeffizienten von $r=0,74$ ebenfalls eine sehr gute Beziehung zwischen subjektiver und objektiver Hörschwelle bei 4 kHz nachgewiesen werden. Darüber hinaus zeigten hier die Frequenzen zwischen 1 kHz und 6 kHz signifikante Beziehungen zu den subjektiven Hörschwellen (r zwischen 0,47 und 0,67). Bei der Gegenüberstellung beider Studien muss jedoch unbedingt beachtet werden, dass sich die hier angeführten Korrelationskoeffizienten auf die Gesamtheit der DPOAE/ASSR-Messungen beziehen, während die Korrelationskoeffizienten bei Hatzopoulos und Mitarbeiter für die DPOAE- und ASSR-Messungen separat bestimmt wurden. Darüber hinaus lassen sich die Ergebnisse nur bedingt vergleichen, da in der vorliegenden Arbeit ASSR adaptiv und nicht fix bei 1 kHz, 2 kHz und 4 kHz bei jedem Patienten registriert wurden. Die ASSR-Hörschwellen wurden zudem mittels der Methode des „threshold bracketing“, bei Hatzopoulos und Mitarbeiter mittels Extrapolation bestimmt. Zuletzt wurden auch die Hörschwellen für 500 Hz und 8 kHz geschätzt, was bei der Interpretation der Gesamtkorrelation der DPOAE/ASSR-Hörschwellen mit den subjektiven Hörschwellen beachtet werden muss. Trotz der Unterschiede deutet dennoch vieles darauf hin, dass sich ein kombiniertes DPOAE/ASSR-Messverfahren zur Hörschwellenschätzung eignet.

4.7 Diskrepanzen der ASSR bei Tinnituspatienten

Bei der Auswertung der Tonaudiogramme fiel auf, dass bei einigen der Patienten die Hörschwelle bei 8 kHz mittels ASSR deutlich überschätzt wurde. Die Abweichung der ASSR-Hörschwelle zur subjektiven Hörschwelle betrug dabei bis zu 35 dB SPL. Bei 6 kHz konnte die Hörschwelle hingegen noch gut mittels DPOAE oder ASSR bestimmt werden. Auf Nachfrage gaben die betroffenen Patienten an, an Tinnitus in Form eines hochfrequenten Rauschens oder Pfeifens zu leiden. Die Kombination von hochfrequentem Tinnitus und starker Abweichung der ASSR-Hörschwelle lässt einen Zusammenhang zwischen Tinnitus und Reizantwort vermuten. Diese Annahme wird unter anderem dadurch gestützt, dass sich ASSR zur Aktivierung Tinnitus-assoziiertter Hirnregionen einsetzen lassen. Schlee und Mitarbeiter (2008) führten beispielsweise Untersuchungen an Tinnituspatienten durch, indem sie die neuronale Aktivität während akustischer Reizdarbietung registrierten. Als akustischer Reiz

wurden ASSR-Stimuli mit Modulationsfrequenzen von ca. 40 Hz verwendet. Dabei konnten sie die Existenz eines globalen „Tinnitusnetzwerks“ nachweisen, welches möglicherweise für die Wahrnehmung von chronischem Tinnitus verantwortlich gemacht werden kann. Ihre Studienergebnisse lassen jedoch keinen Rückschluss auf die Wechselbeziehung zwischen Tinnitus und ASSR-Antwortamplitude zu.

Diesch und Mitarbeiter (2010) fanden heraus, dass eine multiple ASSR-Registrierung bei Normalhörenden zu einer Abnahme der Reizantwort, bei Tinnituspatienten jedoch zu einer Zunahme der Reizantwort führt. Sie folgerten daraus, dass eine multiple Stimulation zu einer Bahnung in der neuronalen Antwort bei Tinnituspatienten führt. Inwieweit sich eine solche Bahnung auf die Hörschwellenschätzung auswirkt, lässt sich anhand der Studie allerdings nicht klären. Diesch und Mitarbeiter konnten jedoch zeigen, dass eine multiple ASSR-Registrierung bei Tinnituspatienten eine Änderung im Antwortverhalten der ASSR zur Folge hat.

Einen interessanten Einblick in die Beziehung zwischen ASSR und Tinnitus lieferte die Arbeit von Lorenz und Mitarbeiter (2010), in welcher Patienten mit chronischem Tinnitus mittels repetitiver transkranieller Magnetstimulation behandelt wurden. Hierbei konnte eine signifikante Reduktion der 40 Hz-Potentiale nach Magnetstimulation nachgewiesen werden. Entsprechend dazu nahm auch die Tinnituslautstärke ab. In diesem Zusammenhang und unter Berücksichtigung der Ergebnisse von Diesch und Mitarbeiter (2010) muss von einer wechselseitigen Beziehung zwischen ASSR und Tinnitus ausgegangen werden. Ob Tinnitus allein zu solch großen Hörschwellenunterschieden, wie sie in der vorliegenden Arbeit auftraten, führen kann, bleibt jedoch ungeklärt.

4.8 Klinische Relevanz des kombinierten DPOAE/ASSR-Messverfahrens

Der wohl größte Nutzen des kombinierten DPOAE/ASSR-Messverfahrens liegt in der Hörschwellenschätzung. Im klinischen Alltag gibt es viele Situationen, in denen der Audiologe eine Hörprüfung bei einem Patienten durchführen soll, bei dem eine Hörschwellenbestimmung mittels konventioneller Tonaudiometrie jedoch nicht möglich ist. So sind es vor allem Säuglinge und Kleinkinder, aber auch verhaltensgestörte oder geistig behinderte Personen sowie komatöse oder narkotisierte Patienten, die hiervon betroffen sind. Auch Aggravanten und Simulanten tragen zu dieser

Problematik bei. In solchen Fällen kann die Anwendung eines objektiven Verfahrens zur Hörschwellenschätzung von großem Nutzen sein. Das kombinierte DPOAE/ASSR-Verfahren bietet die Möglichkeit, die Hörschwellen ohne Mitwirken des Patienten zu bestimmen. Dabei sind vor allem die DPOAE zur raschen quantitativen und frequenzspezifischen Bestimmung des Hörverlusts geeignet. Ein wesentlicher Vorteil der ASSR hingegen liegt darin, dort Hörschwellen schätzen zu können, wo DPOAE nicht mehr messbar sind, wie beispielsweise bei Frequenzen im Tieftonbereich (Gorga et al., 1993) oder bei Hörverlusten größer 50 dB HL (Boege und Janssen, 2002). Nicht zuletzt aufgrund ihrer relativ kurzen Messdauer sind DPOAE besonders gut für Kinder geeignet. Auch für die ASSR ließ sich in vielen Studien eine zuverlässige Hörschwellenschätzung bei Neugeborenen und Kleinkindern nachweisen (z.B. Levi et al., 1995; Lins et al., 1996; Rickards et al., 1994). Die 80 Hz-Potentiale bieten den Vorteil, dass ihre Reizamplitude im Gegensatz zu den 40 Hz-Potentialen im Schlaf annähernd gleich bleibt (Cohen et al., 1991). So lassen sich ASSR zusammen mit den DPOAE sehr einfach und effizient bei schlafenden Neugeborenen registrieren. Ein entscheidender Nachteil des gemeinsamen Verfahrens liegt in der relativ langen Messdauer, zu der vor allem die ASSR beitragen. Auch ist bei der Beurteilung der Hörschwellen im Hoch- und Tieftonbereich Vorsicht geboten, da hier DPOAE und ASSR oft noch keine valide Hörschwellenschätzung zulassen. Die Technik bedarf weiterer Optimierung, bevor sie routinemäßig in der Klinik angewendet werden kann. Nichtsdestotrotz liefert sie vielversprechende Ansätze auf Ebene der objektiven Hörschwellenschätzung.

DPOAE und ASSR könnten ebenso hilfreich bei der Anpassung und Evaluierung von Hörgeräten sein, da sie eine quantitative frequenzspezifische Aussage über das Ausmaß cochleärer und retrocochleärer Hörstörungen zulassen. DPOAE liefern Informationen über die Funktion des cochleären Verstärkungsmechanismus, was vor allem bei der Hörgeräteanpassung bei Kindern von Nutzen sein kann. ASSR geben Auskunft über die zentrale Verarbeitung akustischer Signale. Picton und Mitarbeiter (1998) zeigten, dass sich ASSR als valide Parameter zur Hörschwellenschätzung bei Hörgeräteträgern eignen. DPOAE und ASSR könnten also dort Abhilfe verschaffen, wo eine Hörgeräteversorgung aufgrund mangelnder Kooperation des Patienten nicht möglich ist. Vielmehr interessiert jedoch, ob die vom Hörgerät übertragenen Töne auch optimal diskriminiert werden können, und ob ihre Lautstärke dabei als

angenehm empfunden wird. Hier weisen die ASSR noch große Lücken auf, so dass ihr Einsatz zur Beurteilung der Wortdiskrimination fraglich bleibt. Der größte Nutzen von DPOAE und ASSR für die Hörgeräteakustik scheint demnach in der validen Hörschwellschätzung zu liegen.

Es ist durchaus denkbar, dass sich DPOAE und ASSR zur Überwachung der Narkosetiefe einsetzen lassen. Während eines operativen Eingriffs wird die Narkosetiefe meist anhand muskulärer oder kardiovaskulärer Parameter überprüft. Eine weitere Möglichkeit bietet die Aufzeichnung elektrischer Hirnaktivität, die allerdings physiologischen Schwankungen unterliegt. DPOAE und ASSR könnten möglicherweise als Indikatoren der Narkosetiefe fungieren, indem sie Aufschluss über die periphere und zentrale Reizverarbeitung geben. In Tierstudien ließen sich signifikante Veränderungen der DPOAE-Emissionspegel abhängig vom eingesetzten Anästhetikum beobachten (z.B. Drexler et al., 2004; Smith et al., 2008). Auch bei den ASSR konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen Reizantwort und appliziertem Anästhetikum nachgewiesen werden. Hierbei zeigten vor allem die 40 Hz-Potentiale deutliche Abnahmen in der Antwortamplitude (z.B. Gilron et al., 1998; Plourde, 1996; Plourde und Picton, 1990). Die Studienergebnisse stützen die Vermutung, DPOAE und ASSR würden sich möglicherweise zum Monitoring in der Anästhesie eignen. Die Erkenntnisse auf dem Gebiet der anästhesiologischen Anwendung sind dennoch nach wie vor zu gering, um von einem validen Messsystem sprechen zu können. Trotz möglicher Vorteile bedarf es auch hier weiterer intensiver Studien.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass eine Hörschwellenschätzung mittels kombinierter DPOAE/ASSR-Messung möglich ist. Vor allem kleine Kinder könnten hiervon profitieren, da DPOAE und ASSR eine quantitative und frequenzspezifische Aussage über das Ausmaß cochleärer und retrocochleärer Hörstörungen zulassen, ohne dabei auf die Kooperation des Patienten angewiesen zu sein. Die Messungen bleiben darüber hinaus vom Schlaf unbeeinflusst, was ein entscheidender Vorteil für die Anwendung bei Neugeborenen wäre. Allerdings ist bei der Interpretation des Ergebnisses große Vorsicht geboten, da das Messsystem noch nicht vollständig ausgereift ist und noch viele Fragen vornehmlich auf dem Gebiet der ASSR offen stehen. Darüber hinaus gibt es nur wenige vergleichbare Studien, was eine Beurteilung der gemeinsamen Messung von DPAOE und ASSR schwierig gestaltet. Inwieweit Tinnitus das Messergebnis der ASSR beeinflusst, lässt sich derzeit nicht eindeutig klären. Ebenso bleibt fraglich, ob sich eine kombinierte DPOAE/ASSR-Messung künftig für den Einsatz in der Hörgeräteakustik oder für ein anästhesiologisches Monitoring eignet. Angesichts der nach wie vor hohen Anzahl zu spät diagnostizierter kindlicher Hörstörungen sollte es dennoch weiterhin ein großes Anliegen sein, intensive Forschungsarbeit auf dem Gebiet der gemeinsamen Verwendung von DPOAE und ASSR in der Hördiagnostik zu betreiben.

Literaturverzeichnis

1. Boege P., Janssen, T. (2002). Pure-tone threshold estimation from extrapolated distortion product otoacoustic emission I/O-functions in normal and cochlear hearing loss ears. *J Acoust Soc Am* 111:1810-1818.
2. Cohen, L.T., Rickards, F.W., Clark, G.M. (1991). A comparison of steady-state evoked potentials to modulated tones in awake and sleeping humans. *J Acoust Soc Am* 90:2467-2479.
3. Desjardin, J.L., Ambrose, S.E., Martinez, A.S., Eisenberg, L.S. (2009). Relationships between speech perception abilities and spoken language skills in young children with hearing loss. *Int J Audiol* 48:248-259.
4. D'Haenens, W., Dhooge, I., Maes, L., Bockstael, A., Keppler, H., Philips, B., Swinnen, F., Vinck, B.M. (2009). The clinical value of the multiple-frequency 80-Hz auditory steady-state response in adults with normal hearing and hearing loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 135:496-506.
5. Diesch, E., Andermann, M., Flor, H., Rupp, A. (2010). Interaction among the components of multiple auditory steady-state responses: enhancement in tinnitus patients, inhibition in controls. *Neuroscience* 167:540-553.
6. Dimitrijevic, A., John, M.S., Van Roon, P., Purcell, D.W., Adamonis, J., Ostroff, J., Nedzelski, J.M., Picton, T.W. (2002). Estimating the audiogram using multiple auditory steady-state responses. *J Am Acad Audiol* 13:205-224.
7. Drexl, M., Henke, J., Kossl, M. (2004). Isoflurane increases amplitude and incidence of evoked and spontaneous otoacoustic emissions. *Hear Res* 194: 135-142.
8. Finckh-Krämer, U., Spormann-Lagodzinski, M., Gross, M. (2000). German registry for hearing loss in children: results after 4 years. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 56:113-127.
9. Galambos, R., Makeig, S., Talmachoff, P.J. (1981). A 40-Hz auditory potential recorded from the human scalp. *Proc Natl Acad Sci U S A* 78:2643-2647.
10. Gilron, I., Plourde, G., Marcantoni, W., Varin, F. (1998). 40 Hz auditory steady-state response and EEG spectral edge frequency during sufentanil anaesthesia. *Can J Anaesth* 45:115-121.

11. Gorga, M.P., Neely, S.T., Bergman, B.M., Beauchaine, K.L., Kaminski, J.R., Peters, J., Schulte, L., Jesteadt, W. (1993). A comparison of transient-evoked and distortion product otoacoustic emissions in normal-hearing and hearing-impaired subjects. *J Acoust Soc Am* 94:2639-2648.
12. Gorga, M.P., Neely, S.T., Dorn, P.A., Hoover, B.M. (2003). Further efforts to predict pure-tone thresholds from distortion product otoacoustic emission input/output functions. *J Acoust Soc Am* 113:3275-3284.
13. Gross, M., Finckh-Krämer, U., Spormann-Lagodzinski, M. (2000). Congenital hearing disorders in children. 1: Acquired hearing disorders. *Hno* 48:879-886.
14. Guski, R. (1996). *Wahrnehmen – ein Lehrbuch*. Kohlhammer, Stuttgart [u.a.]. S. 92.
15. Hatzopoulos, S., Ciorba, A., Petruccelli, J., Grasso, D., Sliwa, L., Kochanek, K., Skarzynski, H., Martini, A. (2009). Estimation of pure-tone thresholds in adults using extrapolated distortion product otoacoustic emission input/output-functions and auditory steady state responses. *Int J Audiol* 48: 625-631.
16. Herdman, A.T., Stapells, D.R. (2001). Thresholds determined using the monotic and dichotic multiple auditory steady-state response technique in normal-hearing subjects. *Scand Audiol* 30:41-49.
17. Herdman, A.T., Lins, O., Van Roon, P., Stapells, D.R., Scherg, M., Picton, T.W. (2002). Intracerebral sources of human auditory steady-state responses. *Brain Topogr* 15:69-86.
18. Herdman, A.T., Stapells, D.K. (2003). Auditory steady-state response thresholds of adults with sensorineural hearing impairments. *Int J Audiol* 42: 237-248.
19. Hess, R. (2008). Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Kinder-Richtlinien: Einführung eines Neugeborenen-Hörscreenings, vom 19. Juni 2008. Bundesministerium für Gesundheit. *BAnz*. Nr. 146:S. 3484.
20. Janssen, T., Kummer, P., Arnold, W. (1995a). Wachstumsverhalten der Distorsionsproduktemissionen bei kochleären Hörstörungen. *ORL Nova* 5:34-46.
21. Janssen, T., Kummer, P., Arnold, W. (1995b). Wachstumsverhalten der Distorsionsproduktemissionen bei normaler Hörfunktion. *ORL Nova* 5:211-221.

22. Janssen, T., Kummer, P., Arnold, W. (1998). Growth behavior of the 2 f1-f2 distortion product otoacoustic emission in tinnitus. *J Acoust Soc Am* 103: 3418-3430.
23. Janssen, T. (2008). Hörschwellenschätzung bei Neugeborenen und Kleinkindern mittels DPOAE I/O-Funktionen. OAE-Kurs, Technische Universität München (TUM). Folie 14.
24. Janssen, T. (2009). Otoakustische Emissionen. In: Lehnhardt, E., Laszig, R. (Hrsg.): Praxis der Audiometrie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart [u.a.]. 9. vollst. überarb. Aufl. S. 113-136.
25. John, M.S., Lins, O.G., Boucher, B.L., Picton, T.W. (1998). Multiple auditory steady-state responses (MASTER): stimulus and recording parameters. *Audiology* 37:59-82.
26. John, M.S., Picton, T.W. (2000a). MASTER: a Windows program for recording multiple auditory steady-state responses. *Comput Methods Programs Biomed* 61:125-150.
27. John, M.S., Picton, T.W. (2000b). Human auditory steady-state responses to amplitude-modulated tones: phase and latency measurements. *Hear Res* 141: 57-79.
28. John, M.S., Dimitrijevic, A., van Roon, P., Picton, T.W. (2001). Multiple auditory steady-state responses to AM and FM stimuli. *Audiol Neurootol* 6: 12-27.
29. John, M.S., Purcell, D.W., Dimitrijevic, A., Picton, T.W. (2002). Advantages and caveats when recording steady-state responses to multiple simultaneous stimuli. *J Am Acad Audiol* 13:246-259.
30. Kemp, D.T. (1978). Stimulated acoustic emissions from within the human auditory system. *J Acoust Soc Am* 64:1386-1391.
31. Korver, A.M., Konings, S., Dekker, F.W., Beers, M., Wever, C.C., Frijns, J.H., Oudesluys-Murphy, A.M. (2010). Newborn hearing screening vs later hearing screening and developmental outcomes in children with permanent childhood hearing impairment. *Jama* 304:1701-1708.
32. Kroger, B.J., Birkholz, P., Neuschaefer-Rube, C. (2007). Modeling developmental aspects of sensorimotor control of speech production. *Laryngorhinootologie* 86:365-370.

33. Kummer, P., Janssen, T., Arnold, W. (1995). Suppression tuning characteristics of the 2 f1-f2 distortion-product otoacoustic emission in humans. *J Acoust Soc Am* 98:197-210.
34. Kummer, P., Janssen, T., Arnold, W. (1998). The level and growth behavior of the 2 f1-f2 distortion product otoacoustic emission and its relationship to auditory sensitivity in normal hearing and cochlear hearing loss. *J Acoust Soc Am* 103:3431-3444.
35. Kummer, P., Janssen, T., Hulin, P., Arnold, W. (2000). Optimal L(1)-L(2) primary tone level separation remains independent of test frequency in humans. *Hear Res* 146:47-56.
36. Landtag des Freistaates Bayern (2003). Schutz der Gesundheit von Kindern und Jugendlichen. Gesundheitsdienst- und Verbraucherschutzgesetz (GDVG), Artikel 14. GVBl, S. 452.
37. Lehnhardt, E. (2009). Akustische und audiometrische Grundbegriffe. In: Lehnhardt, E., Laszig, R. (Hrsg.): Praxis der Audiometrie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart [u.a.]. 9. vollst. überarb. Aufl. S. 1-8.
38. Lehnhardt, E., Mrowinski, D. (2009). Überschwellige Diagnostik. In: Lehnhardt, E., Laszig, R. (Hrsg.): Praxis der Audiometrie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart [u.a.]. 9. vollst. überarb. Aufl. S. 53-62.
39. Levi, E.C., Folsom, R.C., Dobie, R.A. (1993). Amplitude-modulation following response (AMFR): effects of modulation rate, carrier frequency, age, and state. *Hear Res* 68:42-52.
40. Levi, E.C., Folsom, R.C., Dobie, R.A. (1995). Coherence analysis of envelope-following responses (EFRs) and frequency-following responses (FFRs) in infants and adults. *Hear Res* 89:21-27.
41. Lieu, J.E., Tye-Murray, N., Karzon, R.K., Piccirillo, J.F. (2010). Unilateral hearing loss is associated with worse speech-language scores in children. *Pediatrics* 125:e1348-1355.
42. Lins, O.G., Picton, P.E., Picton, T.W., Champagne, S.C., Durieux-Smith, A. (1995a). Auditory steady-state responses to tones amplitude-modulated at 80-110 Hz. *J Acoust Soc Am* 97:3051-3063.
43. Lins, O.G., Picton, T.W. (1995b). Auditory steady-state responses to multiple simultaneous stimuli. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 96:420-432.

44. Lins, O.G., Picton, T.W., Boucher, B.L., Durieux-Smith, A., Champagne, S.C., Moran, L.M., Perez-Abalo, M.C., Martin, V., Savio, G. (1996). Frequency-specific audiometry using steady-state responses. *Ear Hear* 17:81-96.
45. Lorenz, I., Müller, N., Schlee, W., Langguth, B., Weisz, N. (2010). Short-term effects of single repetitive TMS sessions on auditory evoked activity in patients with chronic tinnitus. *J Neurophysiol* 104:1497-1505.
46. Moeller, M.P., Hoover, B., Putman, C., Arbataitis, K., Bohnenkamp, G., Peterson, B., Wood, S., Lewis, D., Pittman, A., Stelmachowicz, P. (2007). Vocalizations of infants with hearing loss compared with infants with normal hearing: Part I – phonetic development. *Ear Hear* 28:605-627.
47. Neely, S.T., Kim, D.O. (1983). An active cochlear model showing sharp tuning and high sensitivity. *Hear Res* 9:123-130.
48. Nelson, H.D., Bougatsos, C., Nygren, P. (2008). Universal newborn hearing screening: systematic review to update the 2001 US Preventive Services Task Force Recommendation. *Pediatrics* 122:e266-276.
49. Neumann, K., Gross, M., Bottcher, P., Euler, H.A., Spormann-Lagodzinski, M., Polzer, M. (2006). Effectiveness and efficiency of a universal newborn hearing screening in Germany. *Folia Phoniatr Logop* 58:440-455.
50. Oswald, J.A., Rosner, T., Janssen, T. (2006). Hybrid measurement of auditory steady-state responses and distortion product otoacoustic emissions using an amplitude-modulated primary tone. *J Acoust Soc Am* 119:3886-3895.
51. Pethe, J., Mühler, R., von Specht, H. (2002). Amplitude modulation following responses in audiological diagnostics. *Hno* 50:1045-1052.
52. Picton, T.W., Durieux-Smith, A., Champagne, S.C., Whittingham, J., Moran, L.M., Giguere, C., Beauregard, Y. (1998). Objective evaluation of aided thresholds using auditory steady-state responses. *J Am Acad Audiol* 9: 315-331.
53. Picton, T.W., John, M.S., Dimitrijevic, A., Purcell, D. (2003a). Human auditory steady-state responses. *Int J Audiol* 42:177-219.
54. Picton, T.W., John, M.S., Purcell, D.W., Plourde, G. (2003b). Human auditory steady-state responses: the effects of recording technique and state of arousal. *Anesth Analg* 97:1396-1402.

55. Picton, T.W., van Roon, P., John, M.S. (2009). Multiple auditory steady state responses (80-101 Hz): effects of ear, gender, handedness, intensity and modulation rate. *Ear Hear* 30:100-109.
56. Plourde, G., Picton, T.W. (1990). Human auditory steady-state response during general anesthesia. *Anesth Analg* 71:460-468.
57. Plourde, G. (1996). The effects of propofol on the 40-Hz auditory steady-state response and on the electroencephalogram in humans. *Anesth Analg* 82: 1015-1022.
58. Poon, P.W., Chiu, T.W. (2000). Similarities of FM and AM receptive space of single units at the auditory midbrain. *Biosystems* 58:229-237.
59. Purcell, D.W., John, M.S., Picton, T.W. (2003). Concurrent measurement of distortion product otoacoustic emissions and auditory steady state evoked potentials. *Hear Res* 176:128-141.
60. Regan, D. (1982). Comparison of transient and steady-state methods. *Ann N Y Acad Sci* 388:45-71.
61. Rickards, F.W., Tan, L.E., Cohen, L.T., Wilson, O.J., Drew, J.H., Clark, G.M. (1994). Auditory steady-state evoked potential in newborns. *Br J Audio* 28: 327-337.
62. Robles, L., Ruggero, M.A. (2001). Mechanics of the mammalian cochlea. *Physiol Rev* 81:1305-1352.
63. Rogers, A.R., Burke, S.R., Kopun, J.G., Tan, H., Neely, S.T., Gorga, M.P. (2010). Influence of calibration method on distortion-product otoacoustic emission measurements: II. threshold prediction. *Ear Hear* 31:546-554.
64. Rosanowski, F., Hoppe, U., Kollner, V., Weber, A., Eysholdt, U. (2001). Interdisciplinary management of chronic tinnitus (II). *Versicherungsmedizin* 53: 60-66.
65. Samson, Y., Belin, P., Thivard, L., Boddaert, N., Crozier, S., Zilbovicius, M. (2001). Auditory perception and language: functional imaging of speech sensitive auditory cortex. *Rev Neurol (Paris)* 157:837-846.
66. Schlee, W., Weisz, N., Bertrand, O., Hartmann, T., Elbert, T. (2008). Using auditory steady state responses to outline the functional connectivity in the tinnitus brain. *PLoS One* 3:e3720.

67. Schmuziger, N., Patscheke, J., Probst, R. (2006). Automated pure-tone threshold estimations from extrapolated distortion product otoacoustic emission (DPOAE) input/output functions. *J Acoust Soc Am* 119:1937-1939.
68. Siegel, J.H., Hirohata, E.T. (1994). Sound calibration and distortion product otoacoustic emissions at high frequencies. *Hear Res* 80:146-152.
69. Smith, J.L., 2nd, Sterns, A.R., Prieve, B.A., Woods, C.I. (2008). Effects of anesthesia on DPOAE level and phase in rats. *Hear Res* 235:47-59.
70. Stapells, D.R., Linden, D., Suffield, J.B., Hamel, G., Picton, T.W. (1984). Human auditory steady state potentials. *Ear Hear* 5:105-113.
71. Wake, M., Hughes, E.K., Collins, C.M., Poulakis, Z. (2004). Parent-reported health-related quality of life in children with congenital hearing loss: a population study. *Ambul Pediatr* 4:411-417.
72. Whitehead, M.L., Stagner, B.B., Lonsbury-Martin, B.L., Martin, G.K. (1995). Effects of ear-canal standing waves on measurements of distortion-product otoacoustic emissions. *J Acoust Soc Am* 98:3200-3214.